

Zusammenfassende Dokumentation

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

Ponesimod

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	21
4.	Verfahrensablauf.....	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung.....	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	49
5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	106

5.3	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	112
5.4	Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH	117
5.5	Stellungnahme Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e.V.	123
5.6	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	127
5.7	Stellungnahme Biogen GmbH	132
D.	Anlagen	145
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	145
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	154

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 Ponesimod ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 (BAnz AT 03.01.2022 B1) hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) geändert und das IQWiG beauftragt, eine erneute Nutzenbewertung für das Fertigarzneimittel Ponvory mit dem Wirkstoff Ponesimod für die Patientenpopulation a) nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V auf

Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V bereits vorgelegten Dossiers durchzuführen. Mit demselben Beschluss hat der G-BA die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten vorläufig ausgesetzt.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ponesimod nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ponesimod (Ponvory) gemäß Fachinformation

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

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018

- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021

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

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

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

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

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

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

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

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

Die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid sind in der Versorgung ebenfalls etabliert und werden in den Leitlinien gleichrangig zu den Interferonen und Glatirameracetat empfohlen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.

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

Der Wirkstoff Siponimod ist ausschließlich zur Behandlung Erwachsener mit sekundär progredienter Multipler Sklerose zugelassen. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet würde Siponimod daher gemäß Zulassung nur für Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose und aufgesetzten Schüben (rSPMS) in Frage

kommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte jedoch für diese Patientenpopulation kein Zusatznutzen für Siponimod gegenüber den Interferonen oder Ocrelizumab festgestellt werden, sodass Siponimod auch für diesen eingeschränkten Patientenkreis nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption gesehen wird.

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ponesimod wie folgt bewertet:

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

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a (Patientenpopulation a1 und a2):

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

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

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

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

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

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

Relevante Patientenpopulation

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

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

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

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

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

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Bradykardie (PT, UE)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)

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

Alopezie (PT, UE)

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) zeigten sich somit für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sowie im körperlichen Summenscore des SF36v2 jeweils unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom EDSS-Score der Patientinnen und Patienten. Die gezeigten Effektmodifikationen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ treten folglich in zwei Endpunktkategorien konsistent auf. Das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ war dabei gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und stellte zudem ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienpopulation dar. Insgesamt ist es unter Berücksichtigung dieser aufgetretenen Effektmodifikation

sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen hinsichtlich des EDSS-Scores zu unterscheiden.

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist;
 - a1) EDSS-Score $\leq 3,5$
 - a2) EDSS-Score $> 3,5$
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Zu Patientenpopulation a1)

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

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

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

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

Zu Patientenpopulation a2)

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

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

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

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

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheit resultiert insbesondere daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben.

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ponvory (Wirkstoff: Ponesimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2022):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Für die Diagnostik sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a)				
Ocrelizumab	100 mg Methylprednisolon i.v.	2	18,70 € ³	37,40 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ³	1	89,50 €	89,50 €

³ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V zur Nutzenbewertung von Ponesimod beim G-BA eingereicht.

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

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

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Mai 2022 (BAnz AT 21.06.2022 B2), wie folgt zu ändern:

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“.

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der Verschlechterung gegenüber Studienbeginn im körperlichen Summenscore des SF-36v2.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Nachteil im spezifischen UE Bradykardie, Vorteil im spezifischen UE Alopezie.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Nachteil im spezifischen UE Bradykardie, Vorteil im spezifischen UE Alopezie.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (<i>ergänzend dargestellt</i>)	565	502 (88,8)	566	499 (88,2)	-
SUEs	565	49 (8,7)	566	46 (8,1)	1,07 [0,73; 1,57]; 0,821
Abbruch wegen UEs	565	49 (8,7)	566	34 (6,0)	1,44 [0,95; 2,20]; 0,097
Bradykardie (PT, UEs)	565	4 (0,7)	566	0 (0,0)	^{s,t} , 0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	565	7 (1,2)	566	4 (0,7)	1,75 [0,52; 5,96] ^s ; 0,530
Alopezie (PT, UEs)	565	18 (3,2)	566	72 (12,7)	0,25 [0,15; 0,41]; < 0,001

- ^a Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- ^b Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- ^c Jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable.
- ^d Definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt.
- ^e EDSS-Scores zu Studienbeginn wie im eCRF erfasst.
- ^f Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen; in Modul 4 A sind für die Subgruppe EDSS $\leq 3,5$ 45 vs. 84 Schübe angegeben, für die Subgruppe EDSS $> 3,5$ 28 vs. 22 Schübe.
- ^g HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell vermutlich stratifiziert nach EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2). Letztere Stratifizierungsvariable war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.
- ^h Definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen.
- ⁱ Anzahl der Erwachsenen für die anhand von Angaben in den Studienunterlagen zu Woche 108 Ergebnisse vorlagen. Ob in die Berechnung der Effektschätzung auch frühere Messzeitpunkte eingegangen sind, ist unklar. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^j MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenunterschied): MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite und Ausgangswert \times Visite als feste Effekte; sowie Ausgangswert, EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2) als Kovariaten; Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1 , ≥ 2) als Kovariate in die Berechnung einging; diese war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.
- ^k Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.
- ^l Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.
- ^m Mittlere Änderung über den gesamten Studienverlauf.
- ⁿ Anzahl der Erwachsenen mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Folgewert.
- ^o Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.
- ^p Ca. 10 % fehlende Werte zu Studienbeginn; diese werden vermutlich als Erwachsene ohne Ereignis gezählt; genaue Angaben hierzu, auch zum Umgang mit fehlenden Werten im Studienverlauf, liegen im Dossier des pU nicht vor.
- ^q Die klinisch relevante Verbesserung ist definiert als Zunahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).
- ^r Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).
- ^s Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- ^t Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.

9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; ne: Anzahl Ereignisse; n. e.: nicht erreicht; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT:

randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

“.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

“.

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

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Mai 2022 (BANz AT 21.06.2022 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:

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



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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Nachteil im spezifischen UE Bradykardie, Vorteil im spezifischen UE Alopezie.

Erläuterungen:

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

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

Mortalität

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



Morbidität

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

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

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



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (<i>ergänzend dargestellt</i>)	565	502 (88,8)	566	499 (88,2)	–
SUEs	565	49 (8,7)	566	46 (8,1)	1,07 [0,73; 1,57]; 0,821
Abbruch wegen UEs	565	49 (8,7)	566	34 (6,0)	1,44 [0,95; 2,20]; 0,097
Bradykardie (PT, UEs)	565	4 (0,7)	566	0 (0,0)	^{s, t} ; 0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	565	7 (1,2)	566	4 (0,7)	1,75 [0,52; 5,96] ^g ; 0,530
Alopezie (PT, UEs)	565	18 (3,2)	566	72 (12,7)	0,25 [0,15; 0,41]; < 0,001

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

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

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

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

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

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



- ^q HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell vermutlich stratifiziert nach EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schüben 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2). Letztere Stratifizierungsvariable war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.
- ^r Definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Erwachsenen mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen.
- ^s Anzahl der Erwachsenen für die anhand von Angaben in den Studienunterlagen zu Woche 108 Ergebnisse vorlagen. Ob in die Berechnung der Effektschätzung auch frühere Messzeitpunkte eingegangen sind, ist unklar. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^t MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenunterschied): MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung x Visite und Ausgangswert x Visite als feste Effekte; sowie Ausgangswert, EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schüben 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2) als Kovariate; Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1 ; ≥ 2) als Kovariate in die Berechnung einging; diese war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.
- ^u Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.
- ^v Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.
- ^w Mittlere Änderung über den gesamten Studienverlauf.
- ^x Anzahl der Erwachsenen mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Folgewert.
- ^y Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.
- ^z Ca. 10 % fehlende Werte zu Studienbeginn; diese werden vermutlich als Erwachsene ohne Ereignis gezählt; genaue Angaben hierzu, auch zum Umgang mit fehlenden Werten im Studienverlauf, liegen im Dossier des pU nicht vor.
- ^{aa} Die klinisch relevante Verbesserung ist definiert als Zunahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).
- ^{ab} Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).
- ^{ac} Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- ^{ad} Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.
- 9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse; n. e.: nicht erreicht; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

3. In Nummer 2 „Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird Buchstabe b folgender Buchstabe a vorangestellt:
- „a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
ca. 186 000 bis 200 000 Patientinnen und Patienten“.
4. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Wörter „(letzter Zugriff: 10. August 2021)“ durch die Wörter „(letzter Zugriff: 21. Februar 2022)“ ersetzt.
5. In Nummer 4 „Therapiekosten“ wird nach der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ Buchstabe b folgender Buchstabe a vorangestellt:
- „a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ponesimod	22 998,39 €



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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

“.

II.

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

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Ponesimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ponesimod
- **Handelsname:** Ponvory
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 02.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

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

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

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-02-D-766)

Modul 1

(pdf 244,16 kB)

Modul 2

(pdf 521,49 kB)

Modul 3

(pdf 1,41 MB)

Modul 4

(pdf 17,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,42 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/768/>

01.03.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesausschuss Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ponesimod (Ponvory®)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ponesimod:

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

Stand der Information: Dezember 2021

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 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.004,22 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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

(doc 57,50 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 Unternehmern, 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 **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ponesimod - 2021-12-02-D-766*). 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 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesaussch

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 15:33 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Janssen-Cilag GmbH	22.03.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.03.2022
Novartis Pharma GmbH	14.03.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	18.03.2022
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose e.V.	21.03.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022
Biogen GmbH	22.03.2022

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
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Heymann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Theisen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Möller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Lambertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Winkelmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Krankheitsbezogenes Kompetenznetzes Multiple Sklerose e.V.						
Hr. Prof. Mäurer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Biogen GmbH						
Fr. Feghelm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Sedlmeier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Ponesimod (Ponvory®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01.03.2022 (Auftrag: A21-159, Stand 24.02.2022) zu Ponesimod (Handelsname Ponvory®) in der Indikation „erwachsene Patienten mit schubförmiger Multiplen Sklerose (RMS)“ für die Patientenpopulation RMS1 (Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist).</p> <p>Die Janssen-Cilag wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <p>1. Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM</p> <p>Das IQWiG sieht die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als reduziert an. Aus Sicht von Janssen-Cilag handelt es sich dabei um eine Unterschätzung der Aussagesicherheit der OPTIMUM-Studie. Janssen-Cilag erläutert, warum die vom IQWiG angeführte hohe Anzahl an Protokollabweichungen in der Studie sowie die Analyse der Gesamtpopulation für die vorliegende Fragestellung nicht zu einer Reduktion der Aussagesicherheit führen:</p> <p>1.1. <u>Einfluss von Protokollabweichungen auf patientenrelevante Endpunkte und endpunktübergreifendes Verzerrungspotential</u></p> <p>Der Anteil der gemäß ICH GCP (International Council for Harmonisation Good Clinical Practice) als <i>wichtig</i> eingestuften Protokollabweichungen an allen Protokollabweichungen beträgt in der OPTIMUM-Studie 7%. Die Anzahl an Protokollabweichungen insgesamt und der Anteil der wichtigen Protokollabweichungen ist in der OPTIMUM-Studie nach Ansicht der EMA mit ähnlich komplexen Studien im Indikationsgebiet MS vergleichbar. Mit dieser Stellungnahme reicht Janssen-Cilag die im Rahmen des Zulassungsverfahrens erstellten Sensitivitätsanalysen zur</p>	<p>Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, doppelblinden Studie OPTIMUM, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen verglichen wurde.</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein hoher Anteil fehlender Werte vor (ca. 10 % zu Studienbeginn, > 20 % bis Studienende), der zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse für diesen Endpunkt führt.</p> <p>Des Weiteren traten in der Studie insgesamt eine hohe Anzahl an Protokollabweichungen auf, die grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene zur Folge haben können. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Protokollverletzungen zeigen jedoch, dass</p>

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Untersuchung des Einflusses der Protokollabweichungen für den primären Endpunkt jährliche Schubrate und die relevanten sekundären Endpunkte hinsichtlich der aufgetretenen Protokollabweichungen zusätzlich ein. In den Sensitivitätsanalysen liegen die Effektschätzer für die jährliche Schubrate und der relevanten sekundären Endpunkte unter Berücksichtigung relevanter Protokollabweichungen in der gleichen Größenordnung wie in der gesamten Studienpopulation. Daher ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht von einer endpunktübergreifenden Verzerrung der Ergebnisse durch die aufgetretenen Protokollabweichungen auszugehen.</p> <p>1.2. <u>Eignung der gesamten Studienpopulation</u></p> <p>Aufgrund des geringen Anteils von Patienten, die der RMS2 zuzuordnen sind (hochaktive Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, ca. 7 % der Gesamtpopulation) wird im Nutzendossier die Zielpopulation der OPTIMUM-Studie für die RMS1 dargestellt. Im Rahmen dieser Stellungnahme werden Analyseergebnisse für die Zielpopulation der RMS1 (93% der Gesamtpopulation) als zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit eingereicht. Sowohl für die schubbezogenen Endpunkte als auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleiben die Effektschätzer in der Größenordnung fast unverändert. Es zeigt sich weiterhin für die Jährliche Schubrate bis Studienende als auch der Verschlechterung im PCS Summenscore des SF-36v2 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der OPTIMUM-Studie sind auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten nicht hochaktiv erkrankten Patienten übertragbar.</p> <p>2. Interaktion in der Subgruppe EDSS-Score zu Baseline</p> <p>In der Subgruppe EDSS-Score zu Baseline liegen für zehn Endpunkte Interaktionen (p-Interaktionswert $p < 0,05$) vor. Sieben dieser zehn Endpunkte beziehen sich auf Krankheitsschübe</p>	<p>hierdurch die Ergebnisse für die schubbezogenen Endpunkte nicht relevant beeinflusst werden. Für den Endpunkt „Bradykardien“ lässt sich durch die nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zwar weiterhin ein Einfluss durch relevante Protokollverletzungen nicht ausschließen. Allerdings ist davon auszugehen, dass dadurch der beobachtete Effekt zuungunsten von Ponesimod höchstens verstärkt, nicht jedoch in Frage gestellt würde. Insgesamt ergibt sich daraus, dass die Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM durch die Protokollverletzungen nicht beeinträchtigt wird.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie OPTIMUM ein Hinweis abgeleitet.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) zeigten sich für den Endpunkt bestätigte</p>

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und haben daher Gemeinsamkeiten in der Operationalisierung, sodass es nachvollziehbar erscheint, dass eine aufgetretene Interaktion in einem schubassoziierten Endpunkt auch bei anderen schubassoziierten Endpunkten ähnlicher Operationalisierung auftritt. In den Endpunkten der Läsionslast im MRT, die als Prädiktor für die Schublast gilt, ist eine Interaktion mit dem EDSS-Score jedoch nicht aufgetreten. Janssen-Cilag kommt daher zu der gleichen Einschätzung wie die EMA und sieht die Interaktion durch den EDSS-Score nicht als Effektmodifikation, sondern als ein zufälliges Ergebnis an, welches biologisch nicht plausibel ist.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotential in der Studie OPTIMUM aufgrund der mit der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen als niedrig einzuschätzen. Auch der Einschluss der für die Fragestellung nicht relevanten Teilpopulation führt nicht zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studie. Daher kann aus Sicht von Janssen-Cilag die Sicherheit der Aussage zum Zusatznutzen aus der Analyse der Gesamtpopulation abgeleitet und insgesamt als Hinweis eingestuft werden.</p> <p>Die in der Studie aufgetretene Interaktion durch das Merkmal EDSS-Score zu Studienbeginn ist zufallsbedingt und beruht nicht auf einer Effektmodifikation. Der in der Studie OPTIMUM gezeigte Zusatznutzen besteht daher unabhängig vom EDSS-Score für die gesamte Zielpopulation der Patienten mit RMS1.</p> <p>Im Weiteren nimmt Janssen-Cilag Stellung zu:</p> <ol style="list-style-type: none">3. Erläuterung zur Operationalisierung der Überwachung nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation4. Unerwünschte Ereignisse – Bewertung der vier Bradykardie-Ereignisse5. Analyse der Schubschwere	<p>Krankheitsschübe sowie im körperlichen Summenscore des SF36v2 jeweils unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom EDSS-Score der Patientinnen und Patienten. Die gezeigten Effektmodifikationen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ treten folglich in zwei Endpunktkategorien konsistent auf. Das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ war dabei gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und stellte zudem ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienpopulation dar. Insgesamt ist es unter Berücksichtigung dieser aufgetretenen Effektmodifikation sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen hinsichtlich des EDSS-Scores zu unterscheiden.</p>

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Anmerkung zur präzisierten Schubdetektion durch die Protokollanpassung 7. FSIQ-RMS Fragebogen zur Ableitung des Zusatznutzens 8. Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β -1a (Avonex 30 μ g)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag

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)
<p>S. 17, Z. 10ff.</p> <p>S. 26, Z. 3ff.</p> <p>S. 17, Z. 25ff.</p>	<p>1. <u>Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM</u></p> <p>1.1. Einfluss von Protokollabweichungen auf patientenrelevante Endpunkte und endpunktübergreifendes Verzerrungspotential</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei 47 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist.“</i></p> <p><i>„Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen, die insbesondere auch die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen, ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie OPTIMUM hoch (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.3.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.“</i></p> <p><i>„Der pU gibt in Modul 4 A zwar an, dass Sensitivitätsanalysen zu wichtigen Protokollabweichungen in Bezug auf Nutzenendpunkte durchgeführt worden seien, die mit den primären Analysen konsistente Ergebnisse liefern. Allerdings legt er keine Aufarbeitung der Ergebnisse dieser Analysen vor, die jeweils die Auswirkungen der Abweichungen auf die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Sowohl die als wichtig eingeordneten Protokollabweichungen als auch die weiteren Abweichungen sind zwischen den Studienarmen zwar überwiegend gleich verteilt und die einzelnen Gründe für Abweichungen sind außerdem zumeist bei wenigen Patientinnen und Patienten aufgetreten. Insgesamt bleibt jedoch unklar, ob sich die Abweichungen auf die</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse der Studie OPTIMUM auswirken. [...] Dies wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).“</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag:</p> <p>Die OPTIMUM-Studie ist eine sehr komplexe Studie mit mehr als 62.000 Erhebungspunkten. In der OPTIMUM-Studie wurden alle Protokollabweichungen als wichtig oder nicht wichtig kategorisiert. Eine wichtige Protokollabweichung wurde gemäß ICH GCP definiert als eine Abweichung, die sich erheblich auf die Vollständigkeit, Genauigkeit und/oder Zuverlässigkeit der klinischen Studiendaten auswirkt oder die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlbefinden eines Studienteilnehmer erheblich beeinträchtigen könnte.</p> <p>Insgesamt wurden in der OPTIMUM-Studie bei 14.730 der 62.000 Erhebungen Protokollabweichungen registriert. Bei 1.058 Erhebungen (1,6% aller Erhebungen, 7% aller Protokollabweichungen) kam es zu einer gemäß ICH GCP Definition als wichtig eingestuftem Protokollabweichung. Bei 46,7% vs. 47% der Patienten im Ponesimod-Arm und Teriflunomid-Arm kam es zu wichtigen Protokollabweichungen, d.h. durchschnittlich 2 Erhebungen im Studienverlauf waren bei diesen Patienten mit einer wichtigen Protokollabweichung verbunden (von durchschnittlich 56 Erhebungen pro Patient).</p> <p>Folglich handelte es sich bei der Mehrheit der gemeldeten Abweichungen (93 %) um geringfügige Abweichungen, die definitionsgemäß keine wesentliche Auswirkung auf die Vollständigkeit, Genauigkeit und/oder Zuverlässigkeit der klinischen Studiendaten hatten.</p>	<p>In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7 % gering ist, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall</p>

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)																																													
	<p>Die EMA sieht die Größenordnung an aufgetretenen wichtigen Protokollabweichungen als vergleichbar zu anderen Studien im Indikationsgebiet MS, die ebenfalls durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet sind. Sowohl der Anteil an Patienten in der OPTIMUM-Studie mit mindestens einer wichtigen Protokollabweichung als auch die absolute Anzahl an allen sowie wichtigen Protokollabweichungen sind in der OPTIMUM-Studie nicht höher als in den vergleichbaren Studien, die zum Teil bereits Gegenstand in der Nutzenbewertung (1) waren (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Vergleich Protokollabweichungen zu anderen MS Studien</p> <table border="1" data-bbox="286 791 1357 1398"> <thead> <tr> <th></th> <th>Daclizumab (Zinbryta)</th> <th>Natalizumab (Tysabri)</th> <th>Siponimod (Mayzent)</th> <th>Ponesimod (Ponvory)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=1841 (EMPIRICA)</td> <td>N=942 (Study 1801) N=1171 (Study 1802)</td> <td>N=1651 (EXPAND)</td> <td>N=1133 (OPTIMUM)</td> </tr> <tr> <td>Study duration</td> <td>Up to 3 years</td> <td>1 year (Study 1801) 1 year (Study 1802)²</td> <td>2 years</td> <td>2 years</td> </tr> <tr> <td colspan="5">% Subjects with PDs</td> </tr> <tr> <td>Any</td> <td>--</td> <td>90% (Study 1801)³ 97% (Study 1802)³</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Major</td> <td>65,5%</td> <td>--</td> <td>62,1%¹</td> <td>46,9%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Number of PDs</td> </tr> <tr> <td>Any</td> <td>--</td> <td>4.548 (Study 1801) 9.355 (Study 1802)</td> <td>--</td> <td>14.730</td> </tr> <tr> <td>Major</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>1.951¹</td> <td>1.058</td> </tr> </tbody> </table>		Daclizumab (Zinbryta)	Natalizumab (Tysabri)	Siponimod (Mayzent)	Ponesimod (Ponvory)		N=1841 (EMPIRICA)	N=942 (Study 1801) N=1171 (Study 1802)	N=1651 (EXPAND)	N=1133 (OPTIMUM)	Study duration	Up to 3 years	1 year (Study 1801) 1 year (Study 1802) ²	2 years	2 years	% Subjects with PDs					Any	--	90% (Study 1801) ³ 97% (Study 1802) ³	--	100%	Major	65,5%	--	62,1% ¹	46,9%	Number of PDs					Any	--	4.548 (Study 1801) 9.355 (Study 1802)	--	14.730	Major	--	--	1.951 ¹	1.058	<p>mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, wird es als gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.</p>
	Daclizumab (Zinbryta)	Natalizumab (Tysabri)	Siponimod (Mayzent)	Ponesimod (Ponvory)																																											
	N=1841 (EMPIRICA)	N=942 (Study 1801) N=1171 (Study 1802)	N=1651 (EXPAND)	N=1133 (OPTIMUM)																																											
Study duration	Up to 3 years	1 year (Study 1801) 1 year (Study 1802) ²	2 years	2 years																																											
% Subjects with PDs																																															
Any	--	90% (Study 1801) ³ 97% (Study 1802) ³	--	100%																																											
Major	65,5%	--	62,1% ¹	46,9%																																											
Number of PDs																																															
Any	--	4.548 (Study 1801) 9.355 (Study 1802)	--	14.730																																											
Major	--	--	1.951 ¹	1.058																																											

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)
	<div data-bbox="293 384 1357 624" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1 Includes the categories "Key procedures not performed per protocol," "Other GCP deviation," "Prohibited concomitant medication," "Selection criteria not met," "Subject not withdrawn as per protocol," "Treatment deviation."</p> <p>2 Each 2-year studies; the filing included an average of 1-year data.</p> <p>3 Includes the categories: "Eligibility criteria violation," Missed, partial, or incorrect dosing," "Prohibited concomitant medication," "Outside acceptable visit window," "Efficacy evaluation not performed or not valid," "Safety evaluation not performed or not valid," "Missed study visit," "Other," "Not classified."</p> <p>PD: protocol deviation</p> <p>Quellen: (2-5)</p> </div> <p>Um die Auswirkungen aller als wichtig eingestuften Protokollabweichungen auf die Ergebnisse des primären und der relevanten sekundären Endpunkte zu identifizieren, hat Janssen-Cilag im Rahmen des Zulassungsverfahrens Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die mit dieser Stellungnahme eingereicht werden.</p> <p>Die Auswertungen der Sensitivitätsanalysen beziehen sich zum einen auf Protokollabweichungen im Zusammenhang mit den Wirksamkeitsendpunkten und zum anderen speziell auf Abweichungen im Zusammenhang mit der Verblindung.</p> <p>Insgesamt wurden bei 13,5 % der Probanden wichtige Protokollabweichungen im Zusammenhang mit der Wirksamkeit beobachtet, davon 4,6 % im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt (Tabelle 2).</p>	

Tabelle 2: Subcategories of Protocol Deviations Related to Efficacy / Endpoints at any Time During the Study; Full Analysis Set (AC-058B301)

Endpoint	Endpoint (Analysis)	PD Category	N (%)
All Efficacy Endpoints	Overall	Any	1122 (99.0)
		Important	153 (13.5)
Non-PRO Endpoints	Overall	Any	623 (55.0)
		Important	153 (13.5)
Primary Endpoint	Relapses (ARR)	Any	295 (26.0)
		Important	52 (4.6)
Secondary Endpoints	MRI (CUAL)	Any	89 (7.9)
		Important	18 (1.6)
	EDSS (12-Week and 24-Week CDA)	Any	177 (15.6)
		Important	82 (7.2)
	Fatigue PRO (FSIQ-RMS Symptoms at Week 108)	Any	290 (25.6)
Important	0		
Exploratory Endpoints	Clinical (MSFC, SDTM, etc)	Any	297 (26.2)
		Important	0
	EDSS (not affecting EDSS score)	Any	75 (6.6)
		Important	0
	PRO (FSIQ Impacts, WPAI, CGI-C, etc)	Any	1079 (95.2)
Important	0		
Other	Out of Window, Late Assessment	Any	219 (19.3)
		Important	63 (5.6)

ARR= annualized relapse rate; CDA= confirmed disability accumulation; CGI-C= Clinician's Global Impression of Change; CUALs= combined unique active lesions; EDSS= Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS= Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis; MRI= magnetic resonance imaging; MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite; PD= protocol deviation; PRO= patient reported outcome; SDTM= Standardized Tabulation Module; WPAI= Work Productivity and Activity Impairment

Alle Probanden mit wichtigen Protokollabweichungen (egal für welche Erhebung, n=531) wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen von der Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Analysen stimmten über alle betrachteten Endpunkte hinweg mit den Analysen des Full Analysis Set (FAS) überein (Tabelle 3, Tabelle 16 in der Anlage).

Tabelle 3: Effect of Removing Subjects with Important Protocol Deviations from the Primary and Secondary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint Variable	Criteria for Removal	N Removed	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg	Rate Ratio Estimate	95% CL	P-value
Prim. Endpoint							
Confirmed relapses up to EOS ¹	None	0	567	566	0.695	0.570,0.848	0.0003
	Important PD	531	302	300	0.736	0.554,0.976	0.0336

¹ Rate ratio of mean annualized relapse rate from negative binomial regression.

All analyses were adjusted for the same covariates as for the respective main analysis in B301.

Key: BL = baseline; CDA = Confirmed disability accumulation; CL = confidence limits; CUAL = combined unique active lesion; DMT = disease modifying therapy; EDSS = Expanded Disability Status Scale; EOS = end of study; FSIQ = Fatigue Symptom and Impact Questionnaire; MMRM = mixed model repeated measures; PD = protocol deviation; Pon = Ponesimod; Teri = Teriflunomid

Um die Auswirkungen der Protokollabweichungen auf die Bestätigung der Krankheitsschübe hinsichtlich der Ergebnisse für den primären Endpunkt zu bewerten, wurden ergänzende Analysen durchgeführt, die alle Krankheitsschübe (bestätigte und unbestätigte) bis zum Studienende sowie alle bestätigten Schübe (wobei fehlender Bestätigungsstatus für eine Schub als bestätigt imputiert wurde) berücksichtigen. Diese Analysen sind im Studienbericht dargestellt und zeigten

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)																							
	<p>konsistente Ergebnisse mit der primären Analyse für den primären Endpunkt (vergleiche Tabelle 4).</p> <p>Janssen-Cilag hat zusätzliche Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Zulassung durchgeführt, bei denen jeder Krankheitsschub mit einer Protokollabweichung bei der Schubbestätigung (relapse confirmation PD) als bestätigter Krankheitsschub imputiert wurde. Dies erfolgte für das FAS und für die Teilmenge des FAS, bei der Probanden mit Protokollabweichungen bei der Schuberhebung (relapse assessment PD) ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse stimmen ebenfalls mit der primären Analyse überein (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Sensitivity Analyses on Primary Endpoint to Assess Impact of Protocol Deviations (PDs) Related to Relapses; Full Analysis Set (AC-058B301)</p> <table border="1" data-bbox="297 866 1413 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 866 703 991" rowspan="2">Relapses up to EOS Analysis</th> <th colspan="2" data-bbox="703 866 1133 927">Number of Relapses / Number of Subjects</th> <th data-bbox="1133 866 1413 927">Rate Ratio [p-value] (2-sided 99% CL)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="703 927 922 991">Ponesimod 20 mg</th> <th data-bbox="922 927 1133 991">Teriflunomide 14 mg</th> <th data-bbox="1133 927 1413 991">Ponesimod 20 mg vs Teriflunomide 14 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 991 703 1058">Confirmed relapses (main analysis)¹</td> <td data-bbox="703 991 922 1058">242 / 567</td> <td data-bbox="922 991 1133 1058">344 / 566</td> <td data-bbox="1133 991 1413 1058">0.695 [0.0003] (0.536, 0.902)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1058 703 1145">Imputing relapses with missing confirmation status as confirmed¹</td> <td data-bbox="703 1058 922 1145">248 / 567</td> <td data-bbox="922 1058 1133 1145">359 / 566</td> <td data-bbox="1133 1058 1413 1145">0.679 [0.0001] (0.525, 0.879)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1145 703 1233">Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed²</td> <td data-bbox="703 1145 922 1233">261 / 567</td> <td data-bbox="922 1145 1133 1233">373 / 566</td> <td data-bbox="1133 1145 1413 1233">0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1233 703 1329">Imputing relapses with important relapse confirmation PD as confirmed³</td> <td data-bbox="703 1233 922 1329">261 / 567</td> <td data-bbox="922 1233 1133 1329">373 / 566</td> <td data-bbox="1133 1233 1413 1329">0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)</td> </tr> </tbody> </table>	Relapses up to EOS Analysis	Number of Relapses / Number of Subjects		Rate Ratio [p-value] (2-sided 99% CL)	Ponesimod 20 mg	Teriflunomide 14 mg	Ponesimod 20 mg vs Teriflunomide 14 mg	Confirmed relapses (main analysis) ¹	242 / 567	344 / 566	0.695 [0.0003] (0.536, 0.902)	Imputing relapses with missing confirmation status as confirmed ¹	248 / 567	359 / 566	0.679 [0.0001] (0.525, 0.879)	Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed ²	261 / 567	373 / 566	0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)	Imputing relapses with important relapse confirmation PD as confirmed ³	261 / 567	373 / 566	0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)	
Relapses up to EOS Analysis	Number of Relapses / Number of Subjects		Rate Ratio [p-value] (2-sided 99% CL)																						
	Ponesimod 20 mg	Teriflunomide 14 mg	Ponesimod 20 mg vs Teriflunomide 14 mg																						
Confirmed relapses (main analysis) ¹	242 / 567	344 / 566	0.695 [0.0003] (0.536, 0.902)																						
Imputing relapses with missing confirmation status as confirmed ¹	248 / 567	359 / 566	0.679 [0.0001] (0.525, 0.879)																						
Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed ²	261 / 567	373 / 566	0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)																						
Imputing relapses with important relapse confirmation PD as confirmed ³	261 / 567	373 / 566	0.690 [0.0002] (0.536, 0.888)																						

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)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="297 387 703 480">Confirmed relapses in subset of subjects without relapses assessment PD⁴</td> <td data-bbox="703 387 922 480">180 / 447</td> <td data-bbox="922 387 1133 480">244 / 437</td> <td data-bbox="1133 387 1413 480">0.708 [0.0040] (0.519, 0.964)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 480 703 619">Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed in subset of subjects without relapse assessment PD⁵</td> <td data-bbox="703 480 922 619">182 / 447</td> <td data-bbox="922 480 1133 619">253 / 437</td> <td data-bbox="1133 480 1413 619">0.691 [0.0019] (0.508, 0.938)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 619 703 683">All relapses (confirmed and unconfirmed)¹</td> <td data-bbox="703 619 922 683">279 / 567</td> <td data-bbox="922 619 1133 683">390 / 566</td> <td data-bbox="1133 619 1413 683">0.700 [0.0002] (0.546, 0.897)</td> </tr> </table>	Confirmed relapses in subset of subjects without relapses assessment PD ⁴	180 / 447	244 / 437	0.708 [0.0040] (0.519, 0.964)	Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed in subset of subjects without relapse assessment PD ⁵	182 / 447	253 / 437	0.691 [0.0019] (0.508, 0.938)	All relapses (confirmed and unconfirmed) ¹	279 / 567	390 / 566	0.700 [0.0002] (0.546, 0.897)	<p>PD = protocol deviation. Negative binomial model is applied with Wald confidence limits and p-value. Offset: log time (years) up to end of study (EOS). Covariates: EDSS strata (<=3.5,>3.5), DMT in last 2 years prior to randomization strata (Y,N), number of relapses in year prior study entry (<=1, >=2). DMT = disease modifying therapy for MS.</p> <p>¹vergleiche Mod5.3.5.1/B301/CSR/Sec5.3.3 (6)</p> <p>²vergleiche Tabelle 17 in der Anlage</p> <p>³vergleiche Tabelle 18 in der Anlage</p> <p>⁴vergleiche Tabelle 19 in der Anlage</p> <p>⁵vergleiche Tabelle 21 in der Anlage. Patienten mit einer relapse assessment PD hatten nicht automatisch auch eine relapse confirmation PD, vergleiche Tabelle 20.</p> <p>Mit Blick auf spezifische wichtige Protokollabweichungen, welche einen potenziellen Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte haben können, hat Janssen-Cilag im Rahmen der Zulassung insbesondere die Protokollabweichungen, welche die Verblindung betreffen, intensiver analysiert. Insgesamt sind bei 5,8% der Patienten wichtige Protokollabweichungen im Zusammenhang mit der Verblindung aufgetreten (Tabelle 5).</p>	
Confirmed relapses in subset of subjects without relapses assessment PD ⁴	180 / 447	244 / 437	0.708 [0.0040] (0.519, 0.964)												
Imputing relapses with relapse confirmation PD as confirmed in subset of subjects without relapse assessment PD ⁵	182 / 447	253 / 437	0.691 [0.0019] (0.508, 0.938)												
All relapses (confirmed and unconfirmed) ¹	279 / 567	390 / 566	0.700 [0.0002] (0.546, 0.897)												

Tabelle 5: Protocol Deviations Relating to Efficacy and Blinding; Full Analysis Set (AC-058B301)

	Ponesimod 20 mg N=567	Teriflunomide 14 mg N=566	Total N=1133
Subjects with at least 1 protocol deviation	567 (100)	566 (100)	1133 (100)
Efficacy / endpoint related protocol deviations	562 (99.1)	560 (98.9)	1122 (99.0)
After randomization	505 (89.1)	518 (91.5)	1023 (90.3)
After end of treatment	225 (39.7)	222 (39.2)	447 (39.5)
Any time during the study	350 (61.7)	355 (62.7)	705 (62.2)
Efficacy/endpoint Important deviations	69 (12.2)	84 (14.8)	153 (13.5)
Blinding-related protocol deviations	85 (15.0)	85 (15.0)	170 (15.0)
Blinding-related Important deviations	38 (6.7)	28 (4.9)	66 (5.8)

Janssen-Cilag hat die Auswirkungen etwaiger Protokollabweichungen im Zusammenhang mit der Verblindung auf die Wirksamkeit der Studie bewertet. Dafür wurden Sensitivitätsanalysen der primären und relevanten sekundären Endpunkte mit allen (als wichtig und als nicht-wichtig eingestuft) Protokollabweichungen im Zusammenhang mit der Verblindung (n=170 betroffene Patienten, Tabelle 5) durchgeführt. Der Behandlungseffekt nach dem Ausschluss von Probanden mit Protokollabweichungen in Bezug auf die Verblindung (nicht-wichtige und wichtige Protokollabweichungen) waren konsistent mit den Hauptanalysen sowohl für den primären Endpunkt als auch die relevanten sekundären Endpunkte (Tabelle 6, Tabelle 7 sowie Tabelle 22 und Tabelle 23 in der Anlage).

Tabelle 6: Effect of Removing Subjects with Important Protocol Deviations Related to Blinding from the Primary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint Variable	Criteria for Removal	N Removed	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg		95% CL	P- value
Primary Endpoint					Rate Ratio Estimate		
Confirmed relapses up to EOS ¹	None	0	567	566	0.695	0.570, 0.848	0.0003
	Important PD related blinding	70	525	538	0.727	0.556, 0.951	0.0023

All analyses were adjusted for the same covariates as for the respective main analysis in B301.

¹Rate ratio of mean annualized relapse rate from negative binomial regression.

Key: BL = baseline; CDA = Confirmed disability accumulation; CL = confidence limits; CUAL = combined unique active lesion; DMT = disease modifying therapy; EDSS = Expanded Disability Status Scale; EOS = end of study; PD = protocol deviation; Pon = ponesimod; Teri = teriflunomide; Wk = week

Tabelle 7: Effect of Removing Subjects with any Protocol Deviations Related to Blinding from the Primary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint	Criteria for Removal	N Remove d	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg		95% CL	P-value
Primary Endpoint					Rate Ratio Estimate		
Confirmed relapses up to EOS ¹	None	0	567	566	0.695	0.570,0.848	0.0003
	PD related blinding	170	482	481	0.738	0.594,0.915	0.0057

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)
	<p>Zusammenfassend lässt sich daher ableiten, dass weder die als wichtig eingestuft noch die weiteren Protokollabweichungen einen Effekt auf die Aussage zur Wirksamkeit der OPTIMUM-Studie haben. Somit geht Janssen-Cilag genau wie die EMA (7) nicht davon aus, dass aufgrund der aufgetretenen Protokollabweichungen von einem hohen Verzerrungspotential für die OPTIMUM-Studie auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotential der OPTIMUM-Studie kann auf Basis der detaillierten Darstellung von Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die vorliegenden Protokollabweichungen als niedrig eingestuft werden.</p>	<p>In der Studie traten insgesamt eine hohe Anzahl an Protokollabweichungen auf, die grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene zur Folge haben können. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Protokollverletzungen zeigen jedoch, dass hierdurch die Ergebnisse für die schubbezogenen Endpunkte nicht relevant beeinflusst werden. Für den Endpunkt „Bradykardien“ lässt sich durch die nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zwar weiterhin ein Einfluss durch relevante Protokollverletzungen nicht ausschließen. Allerdings ist davon auszugehen, dass dadurch der beobachtete Effekt zuungunsten von Ponesimod höchstens verstärkt, nicht jedoch in Frage gestellt würde. Insgesamt ergibt sich daraus, dass die Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM durch die Protokollverletzungen nicht beeinträchtigt wird.</p>

	<p>1.2 Eignung der gesamten Studienpopulation</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>S. 5 <i>„Die Studie OPTIMUM weist mehrere Besonderheiten auf, die auch für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere die Frage der Eignung der Gesamtpopulation...“</i></p> <p>S. 17, Z. 1 ff. <i>„Eine hochaktive Erkrankung kann allerdings mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen. (S. 16, Z. 33 ff.) [...] Auch wenn der Anteil dieser Patientengruppe an der Studienpopulation mit 7 % gering ist, bleibt dennoch unklar, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).“</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag</p> <p>Mit der OPTIMUM-Studie wurde eine Studie zur Nutzenbewertung eingereicht, in der 7% der Patienten nicht der Zielpopulation RMS1 (nicht vorbehandelte und vorbehandelte, aber nicht hochaktiv erkrankte Patienten) entsprechen.</p> <p>Janssen-Cilag hat im Rahmen dieser Stellungnahme die diskutierten 7% der vorbehandelten und hochaktiven Patienten für die zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte (jährliche Schubrate, Anteil bestätigter Krankheitsschübe, Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub, Lebensqualität gemessen über den SF-36v2 und unerwünschte Ereignisse (UE) (jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen und UE die zum Tod führen)) herausgerechnet und stellt die Analyseergebnisse für die Zielpopulation der RMS1 als zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit dar (Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 11).</p>	<p>In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7 % gering ist, legt der</p>
--	---	---

- Im Ponesimod-Arm traten im Verlauf der OPTIMUM-Studie 231 Schübe bei insgesamt 534 nicht vorbehandelten oder nicht-hochaktiven RMS Patienten auf. Im Teriflunomid-Arm traten 309 Schübe bei 521 Patienten auf. Das entspricht einem Inzidenzratenverhältnis der jährlichen Schubrate von 0,705 95% KI [0,573; 0,868] mit einem statistisch signifikanten Effekt ($p=0,0010$). Das Inzidenzratenverhältnis ist damit vergleichbar mit dem Ergebnis für das Full Analysis Set (FAS) (0,695 95% KI [0,570; 0,848]; $p=0,0003$) (Tabelle 8).

1. Tabelle 8: Morbidität – Jährliche Schubrate aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuschnitt RMS1

Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
Anzahl der Patienten in der Auswertung N ^a	Schübe/Personen-jahre	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] ^b	Anzahl der Patienten in der Auswertung N ^a	Schübe/Personen-jahre	Mittlere Inzidenzrate [95%-KI] ^b	Inzidenzratenverhältnis [95%-KI] p-Wert ^b
Jährliche Schubrate bis Studienende						
534	231/1056	0,20 [0,17; 0,23]	521	309/1047	0,28 [0,25; 0,33]	0,705 [0,57; 0,87] $p=0,0001$
Jährliche Schubrate bis Woche 12						
534	74/121	0,57 [0,45; 0,72]	521	51/119	0,39 [0,29; 0,52]	1,45 [1,02; 2,08] $p=0,04$
Jährliche Schubrate bis Woche 60						

pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, wird es als gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.

534	161/586	0,25 [0,21; 0,30]	521	210/629	0,33 [0,29; 0,39]	0,76 [0,61; 0,95] p=0,0139
Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende						
534	70/470	0,14 [0,11; 0,18]	521	99/468	0,20 [0,16; 0,25]	0,67 [0,49; 0,94] p=0,0191
<p>a: RMS1 (Zuschnitt nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten)</p> <p>b: adjustierte jährliche Schubrate inklusive 95%-KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis inklusive 95%-KI und p-Wert (Gruppenvergleich) berechnet mittels Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS-Scores zu Baseline ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable</p> <p>Ein Ratenverhältnis < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.</p> <p>Abkürzungen: DMT: Disease-modifying Therapies (krankheitsmodifizierende Therapie); EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial</p>						
<p>Bei der Analyse des Endpunktes <i>Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende</i> zeigen sich im Ponesimod-Arm 156 Ereignisse (29,2%) und im Teriflunomid-Arm 200 Ereignisse (38,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,65 [0,49; 0,83]; p = 0,0008), das Relative Risiko (RR: 0,75 [0,63; 0,90]; p = 0,0009) und die Risikodifferenz (RD: -9,60% [-15,20%; -4,00%]; p = 0,0008) signifikante Unterschiede (Tabelle 9).</p>						

Tabelle 9: Ergebnisse für Morbidität – Anteil Patienten mit bestätigtem Krankheitsschub aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zuschnitt RMS1

Ponesimod Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Teriflunomid Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Ponesimod vs. Teriflunomid		
		OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende				
156/534 (29,2%)	200/521 (38,4%)	0,65 [0,49; 0,83] p=0,0008	0,75 [0,63; 0,90] p=0,0009	-9,60% [-15,20%; -4,00%] p=0,0008
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60				
369/534 (69,1%)	349/521 (67,0%)	1,12 [0,87; 1,46] p=0,3809	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3807	2,50% [-3,1%; 8,0%] p=0,3809
Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende				
334/534 (62,5%)	295/521 (56,6%)	1,30 [1,01; 1,66] p=0,0410	1,11 [1,00; 1,23] p=0,0320	6,40% [0,60%; 12,20%] p=0,0314

a: RMS1 (Zuschnitt nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten)

b: OR inklusive 95%-KI und p-Wert t berechnet mittels Logistischer Regression adjustiert bezüglich EDSS-Score zu Baseline ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1 , ≥ 2).

c: RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende zeigt ein OR bzw. $RR < 1$ einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, für die Endpunkte mit Anteil ohne bestätigten Schub ist es ein OR

bzw. ein RR >1.

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende* zeigen sich im Ponesimod-Arm 156 Ereignisse (29,2%) und im Teriflunomid-Arm 200 Ereignisse (38,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Ponesimod-Armes (HR: 0,77 [0,62; 0,95]; p = 0,0142) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Morbidität – Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zuschnitt RMS1

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende				
156/534 (29,2%)	NA [NA; NA]	200/521 (38,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,62; 0,95] p=0,0142

a: RMS1 (Zuschnitt nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten)

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: not available (nicht verfügbar); RCT: Randomised Controlled Trial

Auch die Ergebnisse in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Auswertung der gesamten OPTIMUM-Studie.

Bei den Endpunkten *Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108*, *Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108* und *Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108* zeigen die Ergebnisse für den Zuschnitt der RMS1 Patienten mit nicht-hochaktivem Krankheitsverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108* zeigen sich im Behandlungsarm 62 Ereignisse (11,6%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (18,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR: 0,59 [0,42; 0,84]; p = 0,0027), das Relative Risiko (RR: 0,64 [0,47; 0,86]; p = 0,0030) und die Risikodifferenz (RD: -6,60% [-10,80%; -2,30%]; p = 0,0026) signifikante Unterschiede (Tabelle 11).

Tabelle 11: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zuschnitt RMS1

Ponesimod	Teriflunomid	Ponesimod vs. Teriflunomid		
		OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a			
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
55/534 (10,3%)	64/521 (12,3%)	0,82 [0,56; 1,20] p=0,2974	0,84 [0,60; 1,71] p=0,2976	-2,00% [-5,80%; 1,8%] p=0,2982
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108				
62/534 (11,6%)	94/521 (18,0%)	0,59 [0,42; 0,84] p=0,0027	0,64 [0,47; 0,86] p=0,0030	-6,60% [-10,80%; -2,30%] p=0,0026

Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108

105/534 (19,7%)	112/521 (21,5%)	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4808	0,92 [0,73; 1,64] p=0,4803	-1,80% [-6,60%; 3,10%] p=0,5389
--------------------	--------------------	----------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------

Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score MCS um 10,8 Punkte bis Woche 108

127/534 (23,8%)	122/521 (23,4%)	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9256	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9255	0,20% [-4,90%; 5,40%] p=0,7255
--------------------	--------------------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------

a: RMS1 (Zuschnitt nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten)
 b: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Für Endpunkte zur Verbesserung zeigt eine OR bzw. RR > 1 einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an, während für Endpunkte zur Verschlechterung Werte < 1 einen Vorteil für Ponesimod anzeigen.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; PCS: Physical Component Summary Score; RCT: Randomised Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36

Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich ebenfalls vergleichbare Ergebnisse für die RMS1 Patienten (nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten) wie für die Auswertung der gesamten OPTIMUM-Studie (Tabelle 24, Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6).

Die hier im Rahmen der Stellungnahme gezeigten Sensitivitätsanalysen der relevanten Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurden, für den Zuschnitt der RMS1 Patienten, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Darstellung der gesamten OPTIMUM-Studie.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, dass die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der

	<p>vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind. Die Aussagesicherheit ist somit nicht durch den Einschluss der 7% der RMS2 Patienten beeinflusst.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM können auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragen werden.</p>	
<p>S. 7 Z. 4ff.</p> <p>S. 9 Z. 10ff.</p>	<p>2. Interaktion in der Subgruppe EDSS-Score zu Baseline</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS Score zu Studienbeginn vor.</i></p> <p><i>Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $\leq 3,5$ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $> 3,5$ ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.“</i></p> <p><i>„Positive Effekte zeigen sich dabei teilweise nur für die Subgruppe mit geringerer Krankheitsschwere (EDSS-Score zu Studienbeginn $\leq 3,5$). Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ und Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$.</i></p> <p><i>Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$</i></p>	

Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von $\leq 3,5$ zeigen sich bei der Morbidität (bestätigte Krankheitsschübe) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2, körperlicher Summenscore [PCS]) ausschließlich positive Effekte von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für einzelne spezifische UEs sowohl positive (Alopezie) als auch negative (Bradykardie) Effekte von Ponesimod.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von $\leq 3,5$ ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$

Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von $> 3,5$ zeigen sich weder bei der Morbidität noch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität positive oder negative Effekte von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für einzelne spezifische UEs sowohl positive (Alopezie) als auch negative (Bradykardie) Effekte von Ponesimod.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von $> 3,5$ keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“

Anmerkung Janssen-Cilag

Im Dossier wurden die Subgruppen für Probanden mit Baseline-EDSS $\leq 3,5$ und $> 3,5$ für die Jährliche Schubrate und alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet.

Für den Endpunkt *Jährliche Schubrate bis Studienende* zeigt sich in der Kategorie EDSS $\leq 3,5$ im Inzidenzratenverhältnis ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ponesimod zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 0,59 [0,47; 0,74]; $p < 0,0001$). In der Kategorie EDSS $> 3,5$ zeigt sich im Inzidenzratenverhältnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Inzidenzratenverhältnis: 1,13 [0,78; 1,64]; $p = 0,5246$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt

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

<p>damit eine qualitative Interaktion vor. Das heißt in dem Fall, dass sich abhängig vom EDSS-Score unterschiedliche Effekte der Intervention zeigen. Die Studienergebnisse für EDSS >3,5 basieren auf einer kleinen Fallzahl (17 % der Studienpopulation).</p> <p>Wie im Folgenden ausgeführt wird, sieht Janssen-Cilag diese Interaktion nicht als Effektmodifikation, sondern als ein Zufallsereignis an. Diese Annahme ist in Einklang mit der Sicht der EMA im EPAR („<i>It is also notable that in patients with baseline EDSS score >3.5, teriflunomide appears to perform better across all primary and secondary endpoints except CUALs. However, [...] the efficacy on the CUAL endpoint was the same in EDSS ≤3.5 and pointing at the same biological activity. Therefore, the observation is likely a chance finding.</i>“) (7).</p> <p>Die Läsionslast stellt im klinischen Alltag und aus wissenschaftlicher Perspektive einen hoch korrelierten und starken Prädiktor für die Jährliche Schubrate dar (8). Wie im Dossier dargestellt, liegt für die Läsionslast im MRT keine Interaktion zwischen den Subgruppen EDSS ≤3,5 und >3,5 vor. In dem Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende</i> zeigt sich ein konsistenter signifikanter Effekt zugunsten von Ponesimod gegenüber Teriflunomid in beiden Subgruppen. Der Interaktionsterm in dieser Subgruppe war nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass die Ergebnisse unabhängig vom EDSS-Score sind. Auch in dem Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende</i> zeigen sich in den Analysen für EDSS ≤3,5 und >3,5 gleichgerichtete Effekte zugunsten von Ponesimod. Die Annahme einer Effektmodifikation spiegelt sich unter Einbezug der Subgruppenanalyse für den Endpunkt <i>Läsionslast im MRT</i> nicht wider.</p> <p>In der Subgruppe EDSS-Score zu Baseline liegen für zehn Endpunkte Interaktionen (p-Interaktionswert $p < 0,05$) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende - Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Woche 60 - Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende - Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende 	<p>konsistent auf. Das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ war dabei gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und stellte zudem ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienpopulation dar. Insgesamt ist es unter Berücksichtigung dieser aufgetretenen Effektmodifikation sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen hinsichtlich des EDSS-Scores zu unterscheiden.</p>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Schubrate bis Woche 60 - Jährliche Schubrate bis Studienende - Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108 - Spezifische unerwünschte Ereignisse: Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) - Jegliche Selbstmordgedanken oder -verhaltensweisen - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie - Jegliche unerwünschte Ereignisse <p>Sieben dieser zehn Endpunkte beziehen sich auf Krankheitsschübe und haben daher Gemeinsamkeiten in der Operationalisierung. Daher erscheint es nachvollziehbar, dass eine aufgetretene Interaktion in einem schubassoziierten Endpunkt auch bei anderen schubassoziierten Endpunkten ähnlicher Operationalisierung auftritt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Es ist nicht von einer Effektmodifikation durch den EDSS-Score zu Baseline auszugehen. Auch die EMA sieht einen zufälligen Effekt, der biologisch nicht plausibel ist und keinen tatsächlich vorliegenden Effektunterschied darstellt (7). Der Zusatznutzen für Ponesimod besteht daher unabhängig vom EDSS-Score.</p>	
<p>S. 17, Z. 16 ff.</p>	<p>3. Erläuterung Operationalisierung der Überwachung nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„So erfolgte [...] bei etwa 16 % der Patientinnen und Patienten keine Überwachung nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation bzw. nach einer Re-Initiation der</i></p>	

Studienmedikation, obwohl ein Bedarf der Überwachung bestand. Ein Bedarf einer kardiovaskulären Überwachung kann gemäß Fachinformation zu Ponesimod allerdings z. B. hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien bestehen.“

Anmerkung Janssen-Cilag GmbH

Das Protokoll der Studie OPTIMUM sah für alle Patienten nach Erstgabe der Studienmedikation eine Nachbeobachtung vor. Bei 178 Patienten, und somit 16% der Studienpopulation, kam es zu irgendeiner Protokollabweichung, die einen Teil dieser gemäß Protokoll erforderlichen Nachbeobachtung an Tag 1 oder am ersten Tag der erneuten Verabreichung des Studienmedikaments betraf. Als Protokollabweichung wurde z.B. eine Abweichung vom vorgegebenen Zeitschema gewertet (z.B. EKG oder Blutdruck-Erhebungen, die mehr als 15 Minuten vom vorgesehenen Zeitpunkt abweichen). Diese Protokollabweichung (erforderliche Nachbeobachtung nach Erstgabe) ist gemäß ICH GCP Definition als nicht-wichtig eingestuft, und somit nicht die Sicherheit des Patienten sowie die Studienintegrität betreffend. Janssen-Cilag stellt klar, dass diese Abweichung nicht bedeutet, dass keine Nachbeobachtung stattgefunden hat. Im Falle, dass die kardiale Nachbeobachtung nach Erstgabe oder am ersten Tag der erneuten Verabreichung nicht stattgefunden hat oder frühzeitig beendet wurde, erfolgte eine Einstufung der Protokollabweichung als wichtige Protokollabweichung. Wie im Dossier dargestellt, betraf eine solche Protokollabweichung 27 Probanden, was 2,43% der Patienten in der OPTIMUM-Studie entspricht:

- Keine kardiale Überwachung nach Behandlungsunterbrechung > 3 Tage (9 Probanden).
- Vorzeitige Entlassung aus der kardialen Überwachung nach der ersten Dosis oder Wiedereinleitung (18 Probanden).

Gemäß der auf der Auswertung der OPTIMUM-Studie beruhenden Fachinformation ist eine 4-stündige Überwachung nach der Erstdosis dann empfohlen, wenn eine Sinusbradykardie, AV-Block 1. oder 2. Grades, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in

der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, vorliegen (9). Dieser Sachverhalt trifft jedoch auf sehr wenige Patienten der OPTIMUM-Studie zu. Unter einer konservativen Annahme wären für folgende Preferred Terms eine Überwachung empfohlen: Cardiac failure chronic (Herzinsuffizienz chronisch); Cardiomyopathy (Kardiomyopathie), Cardiovascular insufficiency (Kardiovaskuläre Insuffizienz), Mitral valve incompetence (Mitralklappeninsuffizienz), Myocardial ischaemia (Myokardiale Ischaemie), Pulmonary valve incompetence (Pulmonalklappeninsuffizienz), Sinus bradycardia (Sinusbradykardie), Angina pectoris (Angina pectoris), Hypertensive cardiomyopathy (Hypertensive Kardiomyopathie), Tricuspid valve prolapse (Trikuspidalklappenprolaps). Nach Auswertung der OPTIMUM-Studie wäre bei 7 Patienten im Ponesimod-Arm eine Überwachung nach Erstgabe indiziert gewesen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Concomitant diseases by primary system organ class and preferred term, Analysis Set: Full analysis set

System Organ Class Preferred Term	Ponesimod 20 mg n (%)	Teriflunomid 14 mg n (%)	Total n (%)
Cardiac Disorders	16 (2.8)	24 (4.2)	40 (3.5)
Mitral valve prolapse	5 (0.9)	11 (1.9)	16 (1.4)
Tachycardia	2 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.4)
Bundle branch block right	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.4)
Cardiac aneurysm	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Cardiac failure chronic	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Mitral valve incompetence	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.4)
Myocardial ischaemia	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)

	<table border="1"> <tr> <td>Palpitations</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Paroxysmal arrhythmia</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Pulmonary valve incompetence</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Sinus bradycardia</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Sinus tachycardia</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Supraventricular extrasystoles</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Angina pectoris</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Arrhythmia supraventricular</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Hypertensive cardiomyopathy</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Tricuspid valve prolapse</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Ventricular extrasystoles</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.1)</td> </tr> </table> <p>Quelle: CSR (6)</p> <p>Somit handelt es sich bei den 178 Patienten mit einer Protokollabweichung bei der Nachbeobachtung <u>nicht</u> ausschließlich um solche Patienten, bei denen gemäß der später erstellten Fachinformation ein Bedarf an kardiovaskulärer Überwachung bestanden hätte.</p>	Palpitations	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Paroxysmal arrhythmia	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Pulmonary valve incompetence	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Sinus bradycardia	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Sinus tachycardia	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Supraventricular extrasystoles	1 (0.2)	0	1 (0.1)	Angina pectoris	0	1 (0.2)	1 (0.1)	Arrhythmia supraventricular	0	1 (0.2)	1 (0.1)	Hypertensive cardiomyopathy	0	1 (0.2)	1 (0.1)	Tricuspid valve prolapse	0	1 (0.2)	1 (0.1)	Ventricular extrasystoles	0	1 (0.2)	1 (0.1)	
Palpitations	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Paroxysmal arrhythmia	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Pulmonary valve incompetence	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Sinus bradycardia	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Sinus tachycardia	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Supraventricular extrasystoles	1 (0.2)	0	1 (0.1)																																											
Angina pectoris	0	1 (0.2)	1 (0.1)																																											
Arrhythmia supraventricular	0	1 (0.2)	1 (0.1)																																											
Hypertensive cardiomyopathy	0	1 (0.2)	1 (0.1)																																											
Tricuspid valve prolapse	0	1 (0.2)	1 (0.1)																																											
Ventricular extrasystoles	0	1 (0.2)	1 (0.1)																																											
S. 6 Z. 5ff.	<p>4. Unerwünschte Ereignisse – Bewertung der 4 Bradykardien</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„Sowohl die als wichtig eingeordneten Protokollabweichungen als auch die weiteren Abweichungen sind zwischen den Studienarmen zwar überwiegend gleich verteilt und die einzelnen Gründe für Abweichungen sind außerdem zumeist bei wenigen Patientinnen und Patienten aufgetreten. Insgesamt bleibt jedoch unklar, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie OPTIMUM auswirken. Dies ist insbesondere bei Endpunkten denkbar, bei denen nur wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten sind, z. B. beim Endpunkt Bradykardie.“</i></p>																																													

<p>S. 17 Z. 19ff.</p>	<p>„So erfolgte beispielsweise bei etwa 16 % der Patientinnen und Patienten keine Überwachung nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation bzw. nach einer Re-Initiation der Studienmedikation, obwohl ein Bedarf der Überwachung bestand. Ein Bedarf einer kardiovaskulären Überwachung kann gemäß Fachinformation zu Ponesimod allerdings z. B. hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien bestehen.“</p>	
<p>S. 8 Z. 21ff.</p>	<p>„Für den Endpunkt Bradykardie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ponesimod. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.“</p>	
<p>Anmerkung Janssen-Cilag GmbH</p>		
<p>Für den Endpunkt Bradykardie sieht das IQWiG einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ponesimod und leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid ab.</p>		<p>Für den Endpunkt Bradykardie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.</p>
<p>Bradykardien sind eine bekannte sekundäre pharmakologische Wirkung von S1P-Modulatoren. Daher ist für Ponesimod auch eine Auftitrung angezeigt (7). Auch in der Fachinformation von Ponesimod wird darauf hingewiesen, dass der Behandlungsbeginn mit Ponesimod zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen kann. Vor Behandlungsbeginn ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Vorerkrankungen wird eine 4-stündige Überwachung der Erstdosis empfohlen. Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist (9).</p>		<p>Insgesamt lässt sich anhand des Nebenwirkungsprofils weder ein höherer noch ein geringerer Schaden für Ponesimod ableiten.</p>
<p>Aufgrund der festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT im Nutzendossier wurde der PT Bradykardie im Dossier nicht separat dargestellt, war aber im Rahmen des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse <i>Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive</i></p>		

Hypotonie) erfasst. Janssen-Cilag stellt im Folgenden die vier unter Ponesimod aufgetretenen in der PT Bradykardien erfassten Ereignisse im Detail dar.

In dem Endpunkt *Effekte auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus (inklusive Hypotonie)* der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, welcher unter anderem die Bradykardien umfasst, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,23 [0,72; 2,12] p=0,4504). Im Behandlungsarm zeigen sich für diesen Endpunkt 29 Ereignisse (5,1%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (4,2%). Von den 29 Ereignissen im Ponesimod-Arm werden insgesamt 4 Ereignisse dem Preferred Term „Bradykardie“ zugeordnet. Bezogen auf die 565 Patienten im Ponesimod-Arm erleiden somit 0,7% der mit Ponesimod behandelten Patienten eine Bradykardie. Eines der vier in der OPTIMUM-Studie erfassten Bradykardie-Ereignisse wurde als moderat eingestuft, die drei weiteren Ereignisse als mild. Keines der vier Ereignisse war schwerwiegend. Drei der vier Fälle verliefen asymptomatisch. Alle vier Fälle traten an Tag 1 der Ponesimod-Einnahme auf und klangen am gleichen Tag ohne Intervention wieder ab. (6)

Zusammenfassung: Patienten, bei denen eine Bradykardie auftrat, waren im **Allgemeinen asymptomatisch** (3 von 4). Die Bradykardie **klang bei allen vier Patienten am Tag des Auftretens ohne Intervention ab** und **erforderte kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung**.

Vorgeschlagene Änderung:

Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds (4 Ereignisse unter Ponesimod vs. 0 Ereignisse unter Teriflunomid) kann aufgrund der primär asymptomatischen Verläufe und des raschen Abklingens am Tag des Auftretens ohne Intervention kein geringerer Nutzen abgeleitet werden.

<p>S. 39, Z. 3ff</p>	<p>5. Analyse der Schubschwere</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind.“</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag</p> <p>Die Schubschwere ist in der klinischen Praxis von Interesse, zum Beispiel bei der Entscheidung für eine Immuntherapie oder bei der Entscheidung für eine Schubtherapie (10).</p> <p>Es gibt keine einheitliche Definition für die Schubschwere. Die deutsche DGN-Leitlinie beschreibt die Schubschwere als „Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome“. Im Rahmen der Nutzenbewertung fand bereits eine EDSS-basierte Definition zur Einteilung der Schubschwere Anwendung (11, 12).</p> <p>Basierend auf dieser Definition hat Janssen-Cilag die Schubschwere der in der OPTIMUM-Studie aufgetretenen Schübe analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein milder Schub ist definiert als EDSS-Anstieg um 0,5 Punkte oder eine Veränderung um einen Punkt in 1 bis 3 Funktionswerten; - ein mittelschwerer Schub ist definiert als EDSS-Anstieg um 1 oder 2 Punkte, eine Änderung um 2 Punkte in bis zu 2 Funktionswerten oder 1 Punkt Änderung in mehr als 3 Funktionswerten; - ein schwerer Schub ist definiert als EDSS-Anstieg um mehr als 2 Punkte, eine Änderung um 2 Punkte in mehr als 2 Funktionswerten. <p>Demnach sind in der OPTIMUM-Studie 29,9% der Schübe als mild einzuordnen, 62,8% als mittelschwer und 7,3% als schwer (Tabelle 13).</p>	
--------------------------	---	--

Tabelle 13: Anzahl aller Schübe nach Schweregrad für die OPTIMUM-Studie

Studienarm	Mild	Mittelschwer	Schwer	Gesamt
Ponesimod	80 (33,1 %)	148 (61,2 %)	14 (5,7 %)	242 (41,2 %)
Teriflunomid	95 (27,6 %)	220 (65,5 %)	29 (8,4 %)	344 (58,7 %)
Gesamt	175 (29,9%)	368 (62,8 %)	43 (7,3 %)	586 (100%)

Die Anteile der milden, mittelschweren und schweren Schubereignisse in der OPTIMUM entsprechen denen der OPERA I und II Studien für die RMS1 Population (Ocrelizumab vs. IFN-beta 1a) (Tabelle 14) (12).

Tabelle 14: Anzahl aller Schübe nach Schweregrad der OPERA I und II Studien für die RMS1 Population

Studie	Mild	Mittelschwer	Schwer	Gesamt
Ocrelizumab	70 (42,4 %)	84 (50,1 %)	11 (6,7 %)	165 (38,1 %)
IFN-beta 1a	112 (41,8 %)	135 (50,4 %)	21 (7,8 %)	268 (61,9%)
Gesamt	182 (42,0%)	219 (50,6 %)	32 (7,4 %)	433 (100%)

Vergleichbare Anteile an milden (31,8%), mittelschweren (57,6%) und schweren Schüben (10,6%) zeigen sich ebenfalls in den Studien FREEDOMS und TRANSFORMS (Fingolimod vs. Placebo bzw. Fingolimod vs. IFN-beta 1a), auch wenn dort mit RRMS-Patienten eine etwas andere Zielpopulation betrachtet wird (Tabelle 15).

Tabelle 15: Anzahl aller Schübe nach Schweregrad der FREEDOMS und TRANSFORMS Studien für RRMS Patienten (11)

Studie	Arm	Mild	Mittelschwer	Schwer	Gesamt
FREEDOMS	Fingolimod	60 (34,9%)	102 (59,3%)	10 (5,8%)	172
	Placebo	119 (33,1%)	205 (57,1%)	35 (9,7%)	359
TRANSFORMS	Fingolimod	31 (34,8%)	48 (53,9%)	10 (11,2%)	89
	IFN-beta 1a	44 (24,6%)	105 (58,7%)	30 (16,8%)	179
Gesamt		254 (31,8%)	460 (57,6%)	85 (10,6%)	799 (100%)

Insgesamt ist die in der OPTIMUM-Studie beobachtete Schubschwere mit der in anderen aktuellen MS-Studien vergleichbar.

6. Anmerkung zur präzisierten Schubdetektion durch Protokollanpassung

IQWiG Nutzenbewertung

S. 5, Z.
ff

„Die Studie OPTIMUM weist mehrere Besonderheiten auf, die auch für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere [...] den Wechsel der Endpunkterhebung für den primären Endpunkt (Krankheitsschübe) im Studienverlauf.“ (S.5)

S. 6, Z.
ff

„Das Verfahren zur Diagnose und Bestätigung von Krankheitsschüben wurde im Verlauf der Studie OPTIMUM mit der Protokollversion 4 vom 05.02.2016 maßgeblich geändert. [...] Es wird davon ausgegangen, dass die Schubdiagnose und - beurteilung ab Protokollversion 4 aufgrund dieser Anpassungen verlässlicher erfolgte als unter früheren Protokollversionen.“ (S. 6)

<p>S. 18, Z. 5 ff.</p>	<p><i>„Es wurden aber eine Reihe von Neuerungen eingeführt, die die Prozesse der Schuberhebung erheblich präzisieren.“ (S. 18, Z. 5 ff.)</i></p>	
<p>S. 18, Z. 24 ff.</p>	<p><i>„Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe möglich sind.“ (S. 18, Z. 24 ff.)</i></p>	
<p>Anmerkung Janssen-Cilag</p>		
<p>Das mit der Anpassung zu Protokollversion 4 adaptierte Vorgehen im Rahmen der Schuberhebung bezieht sich ausschließlich auf die Detektion der Schübe und nicht auf die eigentliche Erhebung (Diagnose und Bestätigung) der Schübe. Die Diagnose und Bestätigung eines Schubes waren vor und nach Protokollversion 4 identisch.</p>		
<p>- Die Detektion von Schüben wurde durch die Einführung der Protokollversion 4 strukturierter vorgenommen. So wurde durch das Studienzentrum das Auftreten von neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptome proaktiver abgefragt und bei Auftreten solcher Symptome wurde eine telefonische Befragung der Untersuchung im Studienzentrum vorgeschaltet. Im Einzelnen hatten sich zwei grundsätzliche Punkte zur Meldung und Erfassung möglicher Schübe geändert:</p>		
<p>1) Patienten wurden regelmäßig zu festen Terminen (vor Ort oder auch telefonisch) vom Studienzentrum aktiv angesprochen, ob neue oder sich verschlechternde Symptome aufgetreten sind</p>		
<p>2) Bei telefonisch gemeldetem Schubverdacht (bei geplanten und ungeplanten Telefongesprächen) wurde zuerst ein Telefoninterview zur Schubbeurteilung durchgeführt, bevor der Patient zur Untersuchung im Studienzentrum einbestellt wurde.</p>		
<p>Die tatsächliche Diagnose und Bestätigung eines Schubs erfolgte vor und nach der Protokollversion 4 immer anhand derselben Kriterien.</p>		

	<p>Da der primäre Endpunkt der Studie von dem Protokollamendment 3 betroffen war, wurde der mögliche Einfluss des Amendments auch in den Zulassungsverfahren untersucht und weder die FDA noch die EMA stellen die Aussagesicherheit der Endpunkte in Frage (7).</p>	
<p>S. 24, Z. 8 ff.</p>	<p>7. FSIQ-RMS Fragebogen zur Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>„Der FSIQ-RMS ist ein Fragebogen, der zur Messung der Fatigue-bezogenen Symptomatik sowie deren Auswirkungen auf das tägliche Leben von Patientinnen und Patienten mit RMS entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 4 Subskalen, deren Ergebnisse der pU in Modul 4 A des Dossiers darstellt und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.“ (S. 24, Z. 8 ff.)</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag</p> <p>Im Abschnitt 4.2.5.2.3.4 des Dossiers arbeitet Janssen-Cilag die Patientenrelevanz für den Endpunkt Fatigue heraus.</p> <p>Die Messung des Endpunktes Fatigue erfolgte sowohl über den FSIQ-RMS als auch den PGI-S Fragebogen. Aufgrund der zu geringen Rücklaufquoten über den Studienverlauf zieht Janssen-Cilag den FSIQ-RMS Fragebogen nicht zur Auswertung des Endpunkten Fatigue heran und damit auch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens. Dies wurde im Nutzendossier bereits dargestellt:</p> <p><i>„Ponesimod zeigt für Fatigue eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung um $\geq 6,3$ Punkte im FSIQ-RMS Symptoms Score im Vergleich zu Teriflunomid (RR = 0,811 [0,704; 0,934]; p = 0,0036). Da die Rücklaufquote des FSIQ-RMS sich in der Studie auf unter 70% belief, wird von diesem Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.“ (Modul 4, S. 519; Abschnitt 4.4.1)</i></p>	

<p>S. 51 Z. 16ff.</p>	<p>8. Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β-1a (Avonex 30 μg)</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p><i>Bei IFN-β 1a stellt der pU die Kosten der Packung Avonex 30 μg à 12 Stück dar. Mit Avonex 30 μg à 4 Stück ist jedoch eine wirtschaftlichere Packung verfügbar.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Heranziehung der kleinsten Packungsgröße (4 Stück) von Avonex 30 μg bei der Kostenermittlung ist nicht sachgerecht. Bei der schubförmigen Multiplen Sklerose handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine dauerhafte bzw. kontinuierliche Arzneimitteltherapie erfordert. Die kleinste Packungsgröße (4 Stück Avonex 30 μg) hat lediglich eine Reichweite von 4 Wochen. Danach müssten die Patienten erneut die behandelnden Ärzte aufsuchen und sich nach entsprechender Untersuchung und/oder sonstiger Abklärung eine Folgeverordnung für das Arzneimittel ausstellen lassen. Dies kann zu erheblichen Mehrkosten durch zusätzliche ärztliche Leistungen führen. Die Ärzte sind daher aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 SGB V) bei chronischen Erkrankungen gehalten, den Patienten entsprechende Quartals-Arzneimittelpackungen (N3) zu verordnen. Dies ist im vorliegenden Fall die 12 Stück-Packung Avonex 30 μg (N3). Daher haben wir diese Packungsgröße unserer Kostenermittlung zugrunde gelegt.</p>	<p>Für Interferon beta-1a und Glatirameracetat liegen unterschiedliche Wirkstärken und Dosierungsangaben vor. Es werden nur die wirtschaftlichsten Optionen abgebildet.</p>
---------------------------	--	---

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Siponimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-10. Version: 1.0. Stand: 13.05.2020 2020 [Abgerufen am: 21.03.2022]
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3527/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Siponimod_D-513.pdf.
2. Food and Drug Administration (FDA). CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Application number: 761029Orig1s000. BLA 761029. Daclizumab High Yield Process (Zinbryta). Amendment to Safety, Reference ID: 3906449. Review dated March 24, 2016. 2016.
3. Food and Drug Administration (FDA). CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Application number: 209884Orig1s000. Clinical review. Mayzent (siponimod). NDA 209884. July 26, 2018 2018.
4. Food and Drug Administration (FDA). CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Application number: 125104. Clinical review. Natalizumab. November 23, 2004. 2004.
5. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report. Mayzent. 14 November 2019. EMA/CHMP/652767/2019 2019 [Abgerufen am: 14.05.2021]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ponvory#opinion-section>.
6. Actelion Pharmaceuticals Ltd. Final Clinical Study Report. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MULTiple sclerosis. Protocol AC-058B301; Phase 3 Confirmatory. JNJ-67896153/ACT-128800/ (ponesimod). 5 February 2020. 2.0. 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report. PONVORY. 25 March 2021. EMA/CHMP/35746/2021 2021 [Abgerufen am: 14.05.2021]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ponvory#opinion-section>.
8. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Neurol. 2013;12(7):669-76.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Ponvory. Stand: Mai 2021 2021 [Abgerufen am: 10.06.2021]
www.fachinfo.de.

10. Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 2021 [Abgerufen am: 18.05.2021] www.dgn.org/leitlinien.
11. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fingolimod (Gilenya®). Modul 4 A. Schubförmig remittierende Multiple Sklerose. Stand: 21.09.2011 2011 [Abgerufen am: 21.03.2022] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-43/2011-09-21_Modul4_Fingolimod.pdf.
12. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocrelizumab (OCREVUS®). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). Stand: 10.01.2018 2018 [Abgerufen am: 21.03.2022] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf.

Anlage - Tabellen zur schriftlichen Stellungnahme - Auftrag: A21-159, Stand 24.02.2022 zu Ponesimod (Handelsname Ponvory®)

Tabelle 16: Effect of Removing Subjects with Important PDs from the Primary and Secondary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint Variable	Criteria for Removal	N Removed	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg		95% CL	P-value
Primary Endpoint					Rate Ratio Estimate		
Confirmed relapses up to EOS ¹	None	0	567	566	0.695	0.570, 0.848	0.0003
	Important PD	531	302	300	0.736	0.554, 0.976	0.0336
Secondary Endpoints							
CUAL from BL to Week 108 ²	None	0	539	536	0.444	0.364, 0.542	<0.0001
	Important PD	482	298	295	0.370	0.283, 0.484	<0.0001
					Mean difference		
FSIQ from BL to Week 108 ³	None	0	449	458	-3.57	-5.83, -1.32	0.0019
	Important PD	375	265	267	-2.83	-5.47, -0.19	0.0359
			Event / N	Event / N	Hazard Ratio Estimate		

Time to First 12-Week CDA ⁴	None	0	57 / 567	70 / 566	0.83	0.58, 1.18	0.2939
	Important PD	531	25 / 302	31 / 300	0.80	0.47, 1.36	0.4138
Time to First 24-Week CDA ⁴	None	0	46 / 567	56 / 566	0.84	0.57, 1.24	0.3720
	Important PD	531	18 / 302	24 / 300	0.74	0.40, 1.37	0.3428

¹ Rate ratio of mean annualized relapse rate from negative binomial regression.

² Rate ratio of mean lesions per year from negative binomial regression.

³ Mean difference from MMRM model.

⁴ Hazard ratio from stratified cox regression.

All analyses were adjusted for the same covariates as for the respective main analysis in B301.

Key: BL= baseline; CDA = Confirmed disability accumulation; CL= confidence limits; CUAL= combined unique active lesion; DMT=disease modifying therapy; EDSS=Expanded Disability Status Scale; EOS= end of study; FSIQ= Fatigue Symptom and Impact Questionnaire; MMRM= mixed model repeated measures; PD= protocol deviation; Pon= ponesimod; Teri= teriflunomide

Tabelle 17: Confirmed relapses up to EOS (imputed): relapses with relapse confirmation PD imputed as confirmed

- negative binomial regression; Full Analysis Set (ACT-128800/JNJ-67896153; Protocol: AC-058B301)

	Ponesimod 20 mg (N=567)	Teriflunomide 14 mg (N=566)
Mean estimate (ARR)	0.218	0.316
99% CL	(0.180, 0.264)	(0.267, 0.374)
95% CL	(0.188, 0.252)	(0.278, 0.359)
Treatment effect (rate ratio)	0.690	
99% CL	(0.536, 0.888)	
95% CL	(0.569, 0.836)	
p-value	0.0002	
Dispersion estimate	0.741	
Number of subjects included in analysis	567	566
Total number of relapses	261	373
Total time (years)	1119	1137
Raw ARR	0.233	0.328

Relapses with relapse confirmation PD are imputed as confirmed for this analysis. PD = protocol deviation. ARR=annualized relapse rate (confirmed relapses per year), rate ratio: ponesimod vs. teriflunomide. Negative binomial model is applied with Wald confidence limits and p-value.

Offset: log time (years) up to end of study (EOS).

Covariates: EDSS strata (<=3.5,>3.5), DMT in last 2 years prior to randomization strata (Y, N), number of relapses in year prior study entry (<=1, >=2). DMT = disease modifying therapy for MS.

Tabelle 18: Confirmed relapses up to EOS (imputed): relapses with important relapse confirmation PD imputed as confirmed

- **negative binomial regression; Full Analysis Set (ACT-128800/JNJ-67896153; Protocol: AC-058B301)**

	Ponesimod 20 mg (N=567)	Teriflunomide 14 mg (N=566)
Mean estimate (ARR)	0.218	0.316
99% CL	(0.180, 0.264)	(0.267, 0.374)
95% CL	(0.188, 0.252)	(0.278, 0.359)
Treatment effect (rate ratio)	0.690	
99% CL	(0.536, 0.888)	
95% CL	(0.569, 0.836)	
p-value	0.0002	
Dispersion estimate	0.741	
Number of subjects included in analysis	567	566
Total number of relapses	261	373
Total time (years)	1119	1137
Raw ARR	0.233	0.328

Relapses with relapse confirmation PD are imputed as confirmed for this analysis. PD = protocol deviation. ARR=annualized relapse rate (confirmed relapses per year), rate ratio: ponesimod vs. teriflunomide. Negative binomial model is applied with Wald confidence limits and p-value.

Offset: log time (years) up to end of study (EOS).

Covariates: EDSS strata (<=3.5,>3.5), DMT in last 2 years prior to randomization strata (Y,N), number of relapses in year prior study entry (<=1, >=2). DMT = disease modifying therapy for MS.

Tabelle 19: Confirmed relapses up to EOS in subjects without relapse assessment PD

- negative binomial regression; Full Analysis Set (ACT-128800/JNJ-67896153; Protocol: AC-058B301)				
	Ponesimod 20 mg (N=567)		Teriflunomide 14 mg (N=566)	
Mean estimate (ARR)	0.188		0.265	
99% CL	(0.148, 0.237)		(0.215, 0.327)	
95% CL	(0.157, 0.224)		(0.226, 0.311)	
Treatment effect (rate ratio)	0.708			
99% CL	(0.519, 0.964)			
95% CL	(0.559, 0.896)			
p-value	0.0040			
Dispersion estimate	0.863			
Number of subjects included in analysis	447		437	
Total number of relapses	180		244	
Total time (years)	882		877	
Raw ARR	0.204		0.278	

Subjects with relapse assessment PD are excluded from analysis.

ARR=annualized relapse rate (confirmed relapses per year), rate ratio: ponesimod vs. teriflunomide. Negative binomial model is applied with Wald confidence limits and p-value.

Offset: log time (years) up to end of study (EOS).

Covariates: EDSS strata (<=3.5,>3.5), DMT in last 2 years prior to randomization strata (Y,N), number of relapses in year prior study entry (<=1, >=2). DMT = disease modifying therapy for MS.

Tabelle 20: Relapse Assessment and Relapse Confirmation PDs; Full Analysis Set (AC-058B301)

	Ponesimod 20 mg, n (%) (N=567)	Teriflunomid 14 mg, n (%) (N=566)	Total n (%) (N=1133)
Relapse assessment	120 (21.2)	129 (22.8)	249 (22.0)
PD.168: Any relapse assessment not performed per study protocol any time during the study	120 (21.2)	129 (22.8)	249 (22.0)
Relapse confirmation (EDSS)	44 (7.8)	65 (11.5)	109 (9.6)
PD.097: EDSS assessment confirming relapse performed > 7 day after onset of symptoms	40 (7.1)	43 (7.6)	83 (7.3)
PD.191: EDSS for unconfirmed relapse performed after start of treatment with steroids or > 7 days after onset of symptoms	12 (2.1)	21 (3.7)	33 (2.9)
PD.134: No EDSS assessment performed to confirm relapse	5 (0.9)	14 (2.5)	19 (1.7)
PD.049: Any EDSS assessment performed by personnel not qualified or not trained and certified or re-certified	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
PD.190: Any EDSS assessment not performed per study protocol (impact on validity of EDSS score)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

n (%): Number of subjects with at least one event and associated percentage. EDSS= Expanded Disability Status Scale; PD = protocol deviation

Tabelle 21: Confirmed relapses up to EOS (imputed): relapses with important relapse confirmation PD imputed as confirmed in subjects without relapse assessment PD

- negative binomial regression; Full Analysis Set (ACT-128800/JNJ-67896153; Protocol: AC-058B301)				
	Ponesimod 20 mg (N=567)		Teriflunomide 14 mg (N=566)	
Mean estimate (ARR)	0.191		0.276	
99% CL	(0.151, 0.240)		(0.224, 0.339)	
95% CL	(0.160, 0.227)		(0.236, 0.323)	
Treatment effect (rate ratio)	0.691			
99% CL	(0.508, 0.938)			
95% CL	(0.547, 0.872)			
p-value	0.0019			
Dispersion estimate	0.855			
Number of subjects included in analysis	447		437	
Total number of relapses	182		253	
Total time (years)	882		877	
Raw ARR	0.206		0.289	

Relapses with relapse confirmation PD are imputed as confirmed for this analysis. PD = protocol deviation. ARR=annualized relapse rate (confirmed relapses per year), rate ratio: ponesimod vs. teriflunomide. Negative binomial model is applied with Wald confidence limits and p-value.

Offset: log time (years) up to end of study (EOS).

Covariates: EDSS strata (<=3.5,>3.5), DMT in last 2 years prior to randomization strata (Y,N), number of relapses in year prior study entry (<=1, >=2). DMT = disease modifying therapy for

Tabelle 22: Effect of Removing Subjects with Important PDs Related to Blinding from the Primary and Secondary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint	Variable	Criteria for Removal	N Removed	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg		95% CL	P-value
Primary Endpoint						Rate Ratio Estimate		
Confirmed relapses up to EOS ¹		None	0	567	566	0.695	0.570,0.848	0.0003
		Important PD related to blinding	70	525	538	0.727	0.556,0.951	0.0023
Secondary Endpoints						Mean difference		
FSIQ from BL to Wk 108 ³		None	0	449	458	-3.57	-5.83, -1.32	0.0019
		Important PD related to blinding	45	422	440	-3.54	-5.83, -1.24	0.0026
CUAL from BL to Wk 108 ²		None	0	539	536	0.444	0.364,0.542	<0.0001
		Important PD related to blinding	67	499	509	0.493	0.402,0.604	<0.0001
Time to First 12-week CDA ⁴		None	0	Event / N 57 / 567	Event / N 70 / 566	Hazard Ratio Estimate 0.83	0.58, 1.18	0.2939
		Important PD related to blinding	70	54 / 525	63 / 538	0.90	0.63, 1.30	0.5763
Time to First 24-week CDA ⁴		None	0	46 / 567	56 / 566	0.84	0.57, 1.24	0.3720
		Important PD related to blinding	70	44 / 525	51 / 538	0.91	0.61, 1.36	0.6405

All analyses were adjusted for the same covariates as for the respective main analysis in B301.

¹ Rate ratio of mean annualized relapse rate from negative binomial regression.

² Rate ratio of mean lesions per year from negative binomial regression

³ Mean difference from MMRM model.

⁴ Hazard ratio from stratified cox regression.

Key: BL= baseline; CDA = Confirmed disability accumulation; CL= confidence limits; CUAL= combined unique active lesion; DMT=disease modifying therapy; EDSS=Expanded Disability Status Scale; EOS= end of study; PD= protocol deviation; Pon= ponesimod; Teri= teriflunomide; Wk= week

Tabelle 23: Effect of Removing Subjects with any PDs Related to Blinding from the Primary and Secondary Analyses in Study AC-058B301

Endpoint	Variable	Criteria for Removal	N Removed	N Pon 20 mg	N Teri 14 mg	Rate Ratio Estimate	95% CL	P-value
Primary Endpoint						Rate Ratio Estimate		
Confirmed relapses up to EOS ¹	None		0	567	566	0.695	0.570,0.848	0.0003
	PD related to blinding		170	482	481	0.738	0.594,0.915	0.0057
Secondary Endpoints						Mean difference		
FSIQ from BL to Wk 108 ³	None		0	449	458	-3.57	-5.83, -1.32	0.0019
	PD related to blinding		134	385	388	-3.52	-5.95, -1.08	0.0047
						Rate Ratio Estimate		
CUAL from BL to Wk 108 ²	None		0	539	536	0.444	0.364,0.542	<0.0001
	PD related to blinding		166	456	453	0.456	0.368,0.566	<0.0001
				Event / N	Event / N	Hazard Ratio Estimate		
Time to First 12-week CDA ⁴	None		0	57 / 567	70 / 566	0.83	0.58, 1.18	0.2939
	Any PD related to blinding		170	50 / 482	53 / 481	0.98	0.66, 1.44	0.9130
Time to First 24-week CDA ⁴	None		0	46 / 567	56 / 566	0.84	0.57, 1.24	0.3720
	PD related to blinding		170	41 / 482	42 / 481	1.01	0.66, 1.56	0.9465

All analyses were adjusted for the same covariates as for the respective main analysis in B301.

¹ Rate ratio of mean annualized relapse rate from negative binomial regression with Wald confidence limits and p-value.

² Rate ratio of mean lesions per year from negative binomial regression with Wald confidence intervals and p-value.

³ Mean difference from MMRM model. Subjects included in analysis (at least 1 baseline and post-baseline weekly fatigue symptom score available).

⁴ Hazard ratio from stratified Cox regression, two-sided p-value from stratified log-rank test.

BL= baseline; CDA = Confirmed disability accumulation; CL= confidence limits; CUAL= combined unique active lesion; DMT=disease modifying therapy; EDSS=Expanded Disability Status Scale; EOS= end of study; PD= protocol deviation; Pon= ponesimod; Teri= teriflunomide; Wk= week

Tabelle 24: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus RCT (OPTIMUM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuschnitt RMS1

Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid			
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
474/532 (89,1%)	2,27 [1,64; 2,79]	461/521 (88,5%)	3,295 [2,69; 4,21]	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7233	1,01 [0,97; 1,05] p=0,7229	0,70% [-3,10%; 4,50%] p=0,7229	1,12 [0,99; 1,28] p=0,0817
Schwere unerwünschte Ereignisse							
37/532 (7,0%)	NA [NA; NA]	23/521 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,94; 2,73] p=0,0821	1,56 [0,94; 2,57] p=0,0850	2,50% [-0,30%; 5,30%] p=0,0817	1,57 [0,94; 2,65] p=0,0871
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
44/532 (8,3%)	NA [NA; NA]	41/521 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,67; 1,63] p=0,8453	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8251	0,30% [-3,00%; 3,60%] p=0,8449	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8163
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen							
42/532 (7,9%)	NA [NA; NA]	32/521 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2713	1,28 [0,82; 2,01] p=0,2729	1,70% [-1,30%; 4,80%] p=0,2696	1,30 [0,82; 2,10] p=0,2668
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen							
0/532 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/521 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3152	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Safety-Population - RMS1 (Zuschnitt nicht vorbehandelten und vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten)</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>d: HR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell. (Abbildungen der Kaplan-Meier Kurven befinden sich im Abschnitt Abbildungen)</p> <p>Ein OR, RR bzw. HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit Ponesimod an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio;</p>							

Anlage - Abbildungen zur schriftlichen Stellungnahme - Auftrag: A21-159, Stand 24.02.2022 zu Ponesimod (Handelsname Ponvory®)

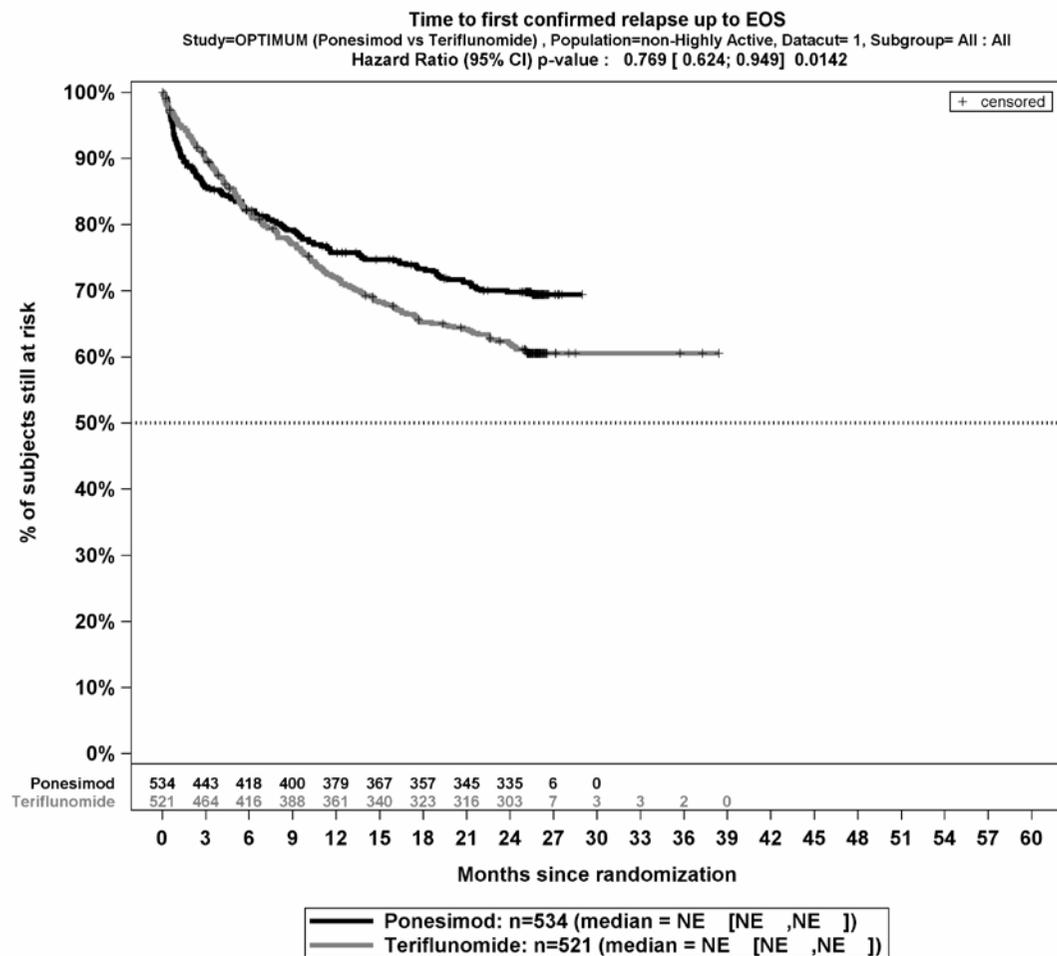


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub - Zuschnitt RMS1 Population der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

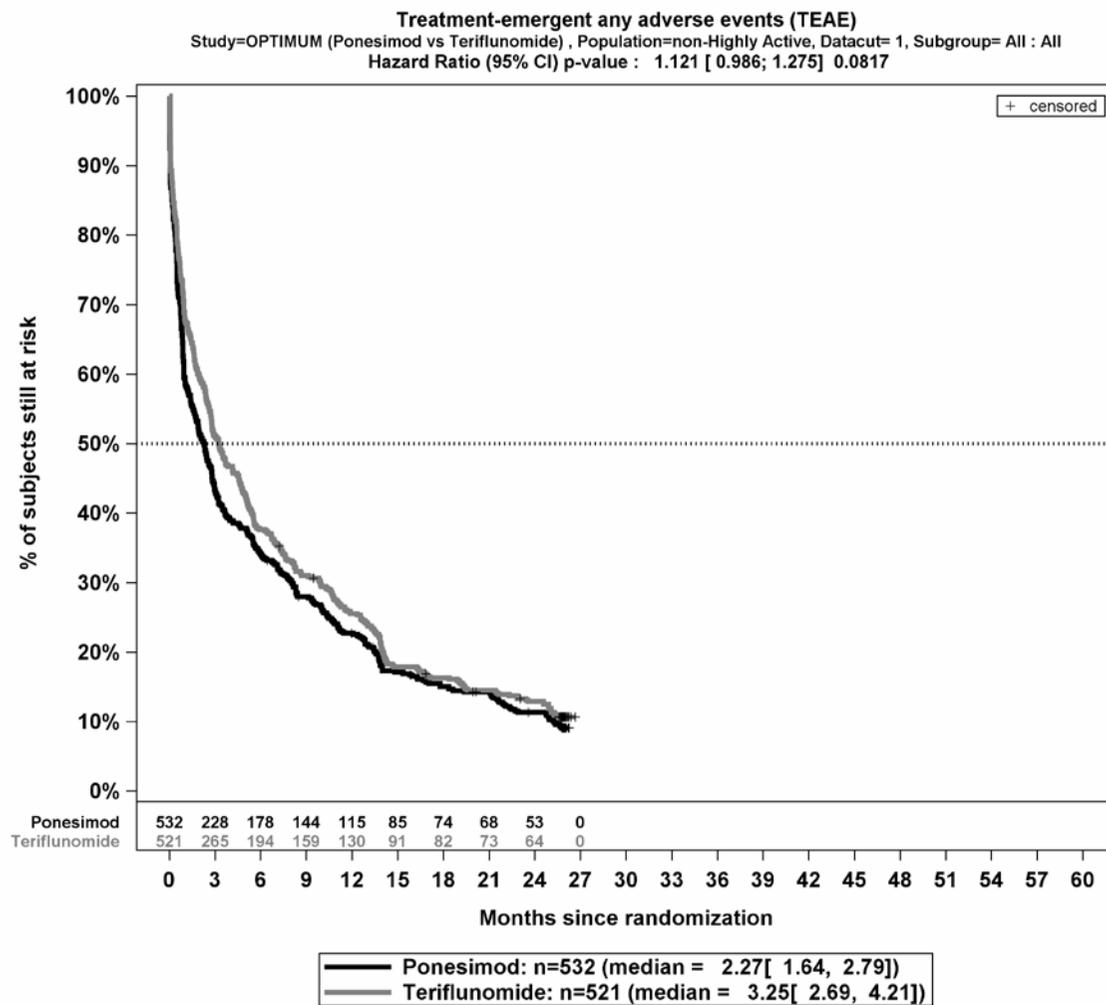


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die Safety Population im Zuschnitt RMS1 der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

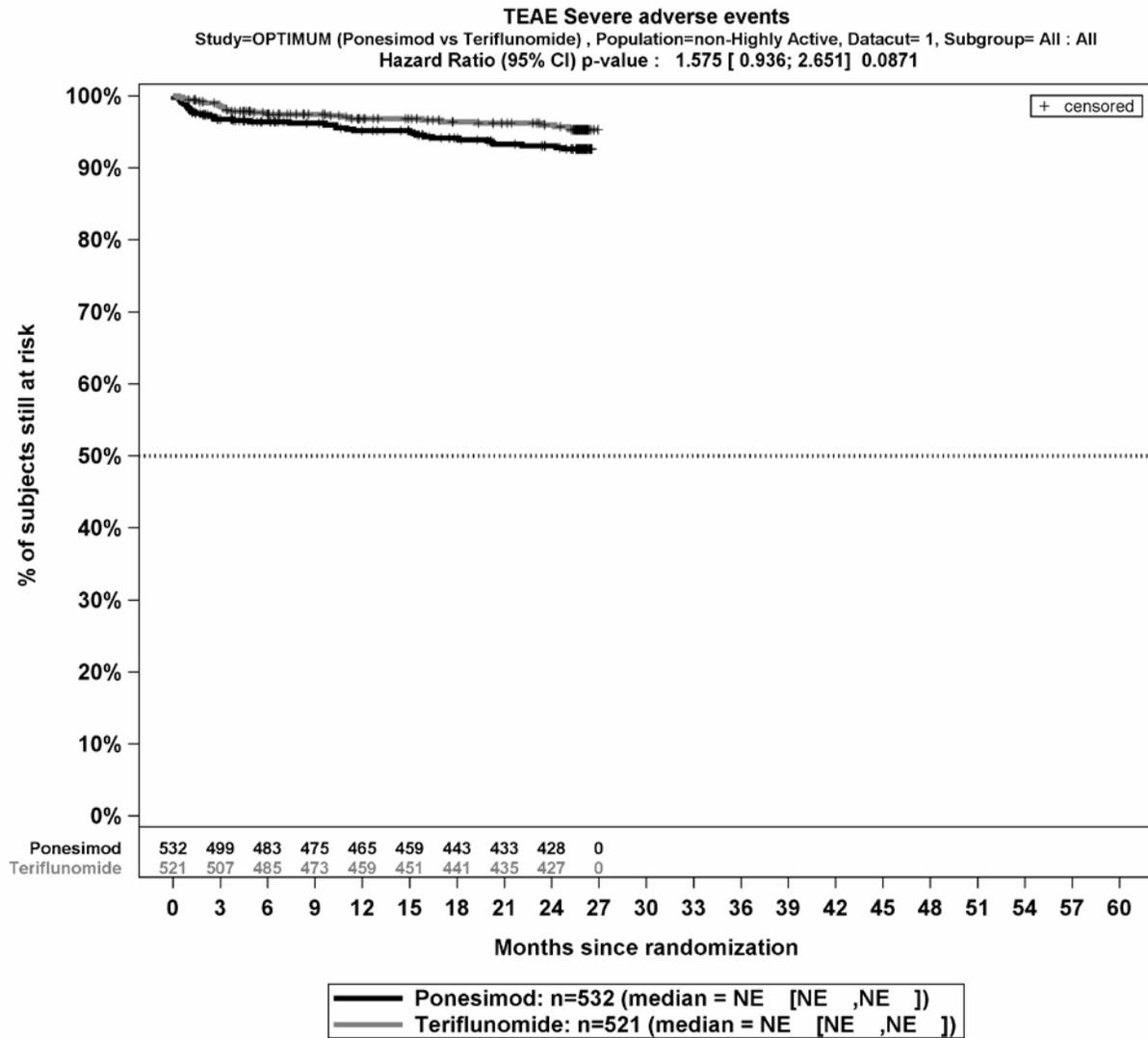


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschten Ereignisse für die Safety Population im Zuschnitt RMS1 der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

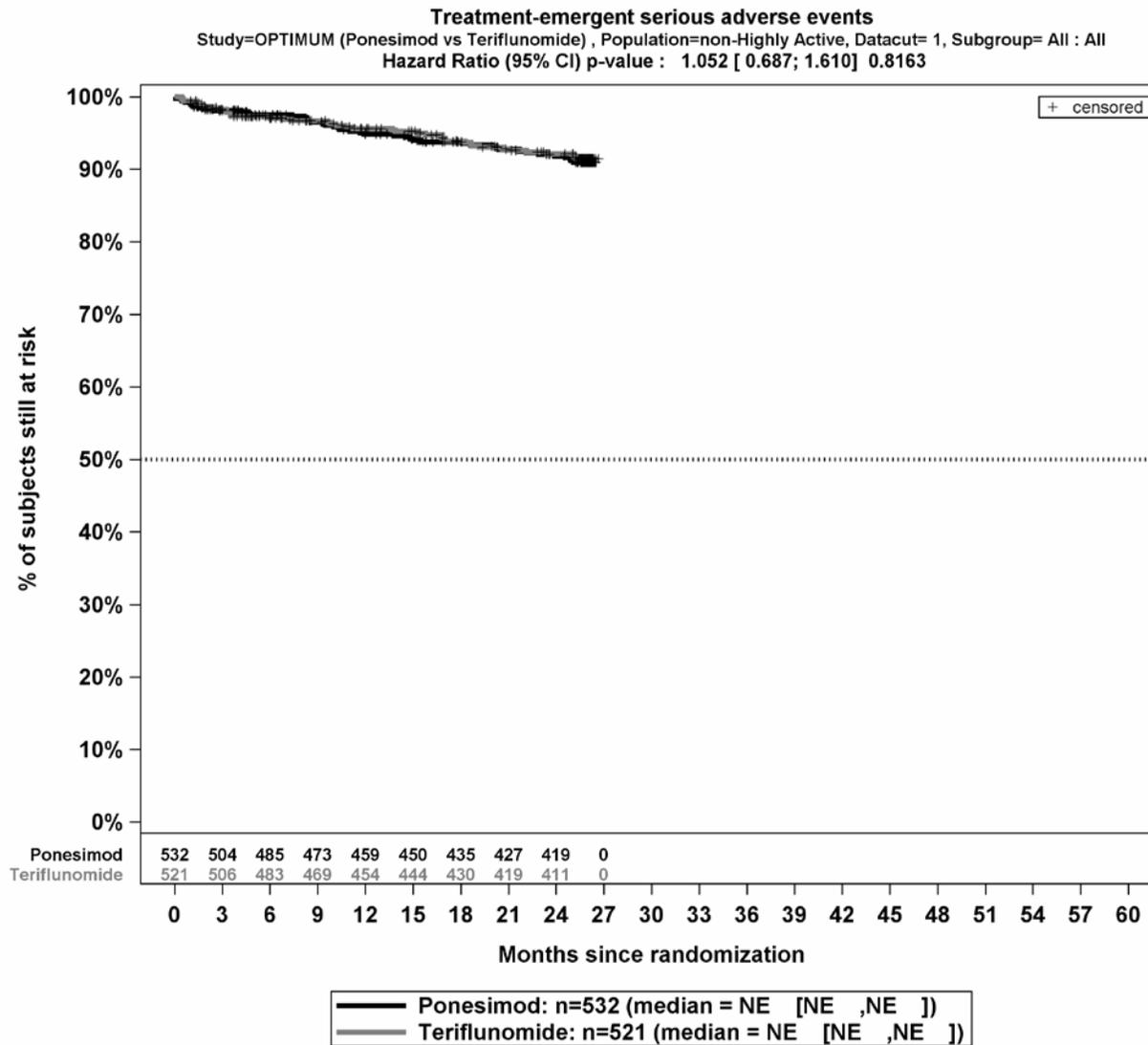


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschten Ereignisse für die Safety Population im Zuschnitt RMS1 der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

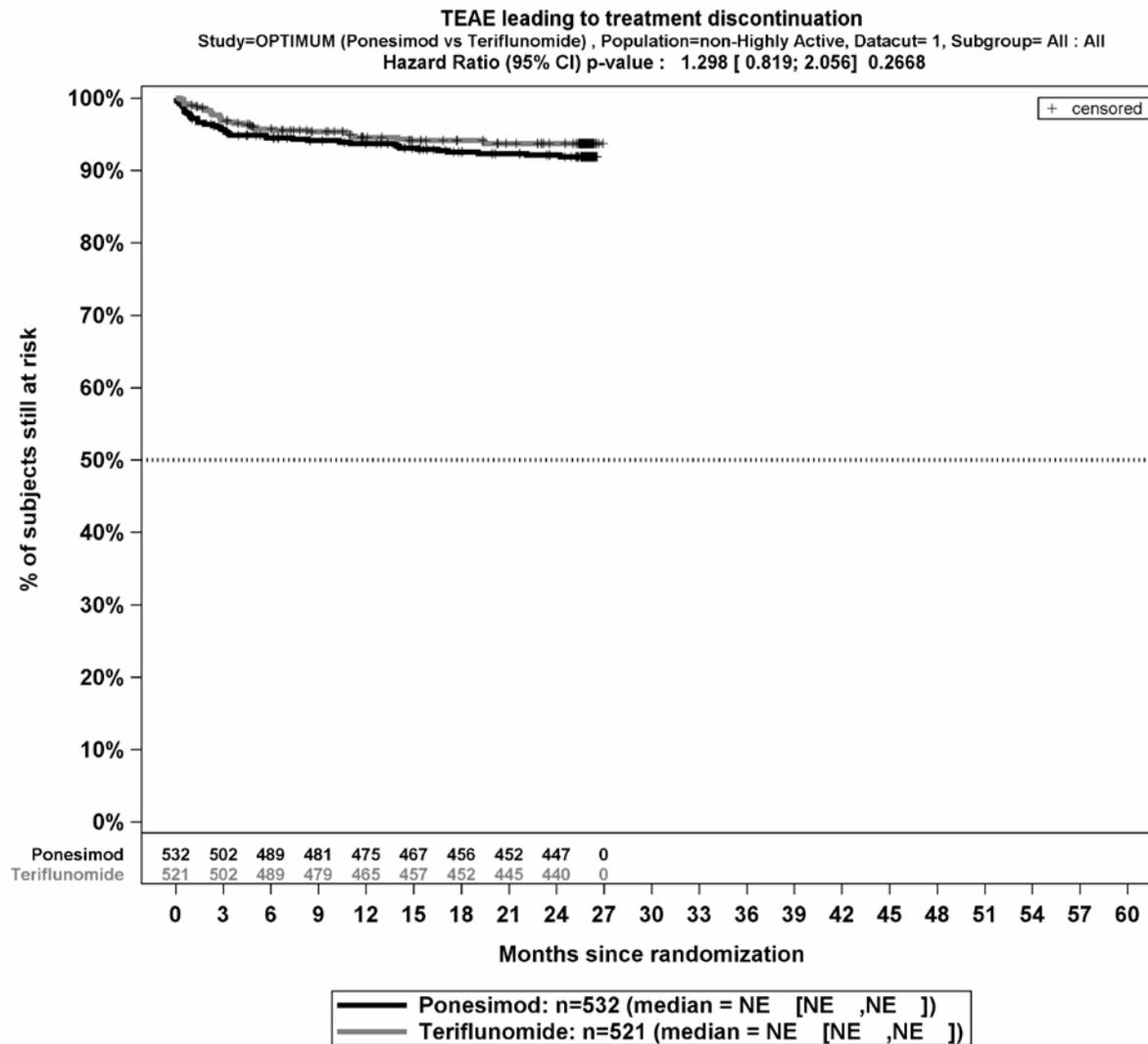


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für die Safety Population im Zuschnitt RMS1 der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

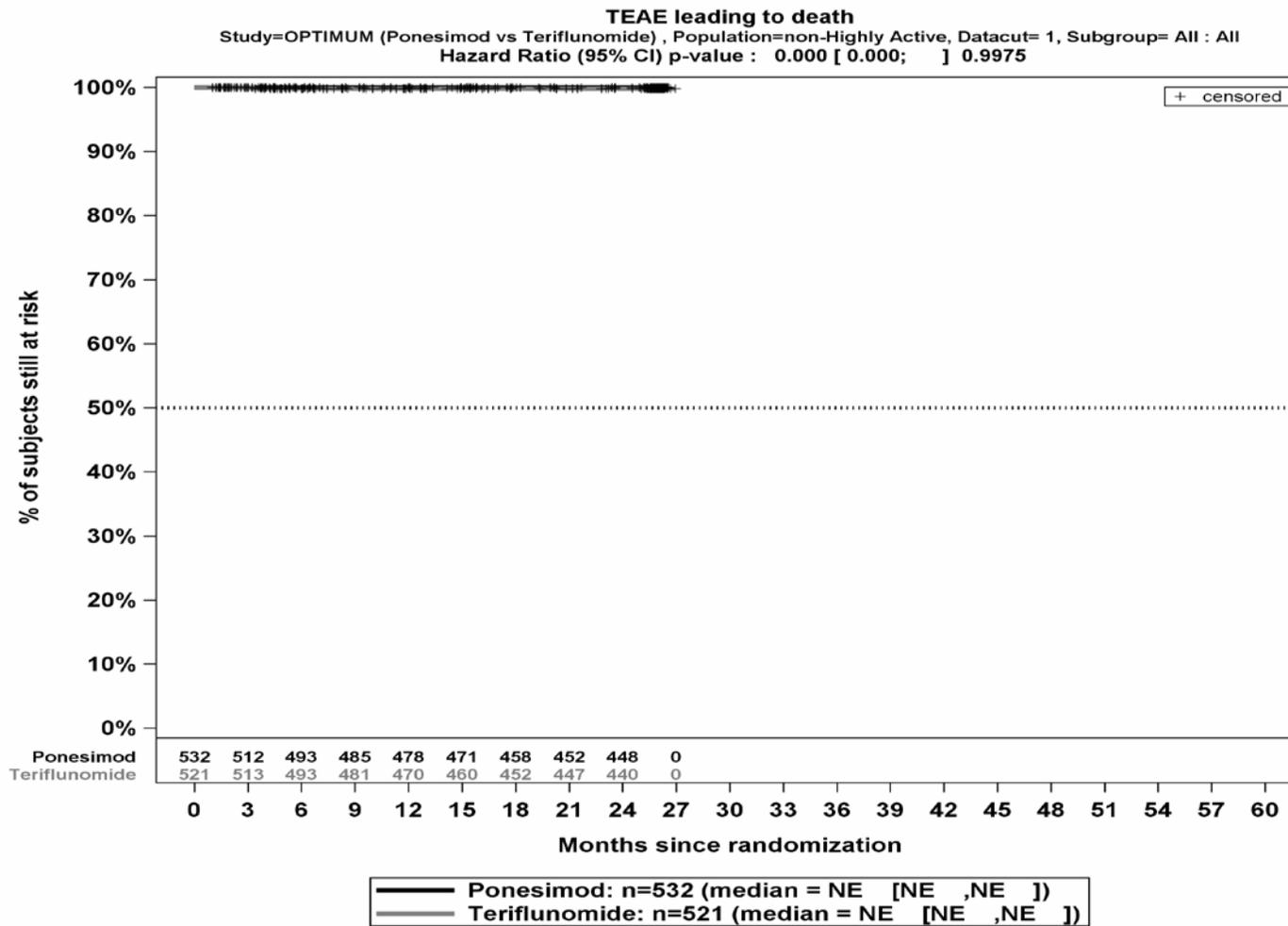


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen für die Safety Population im Durchschnitt RMS1 der OPTIMUM Studie, Ponesimod vs. Teriflunomid

5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Ponesimod (Ponvory®) bei Multipler Sklerose (IQWiG-Berichte – Nr. 1299, Dossierbewertung A21-159, Version 1.0, 24.02.2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Ponesimod (Ponvory®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 02.12.2021 die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Ponesimod für Patientengruppe A (Patient:innen mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patient:innen, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist) vorläufig ausgesetzt und das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung beauftragt. Grund hierfür ist eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [2,3].</p> <p>Am 24.02.2022 erfolgte die Veröffentlichung der zugehörigen Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [4]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Ponesimod Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung [5], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Ponesimod auch BMS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG S. 5/15ff.	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Eignung der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM für die vorliegende Nutzenbewertung</p> <p>Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf Patient:Innen die noch nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, sowie vorbehandelte Patient:Innen deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</p> <p>Der pU schließt zur Beantwortung der Fragestellung die Studie OPTIMUM ein. In die Studie OPTIMUM eingeschlossenen Patient:innen waren teils naiv und teils mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt. Unter den vorbehandelten Patient:innen waren in der Studie auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>Der pU argumentiert, dass aufgrund des geringen Anteils an Patient:Innen mit hochaktiver Erkrankung trotz krankheitsmodifizierender Therapie (33 (6 %) der Patient:Innen im Ponesimod-Arm und 45 (8 %) im Teriflunomid-Arm) die Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM</p>	<p>In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7% gering ist, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, wird es als</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>herangezogen werden kann und leitet auf dieser basierend einen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von BMS, ist das methodische Vorgehen des pU grundsätzlich nachvollziehbar.</p> <p>Da die Aktivität der MS-Erkrankung (nicht-hochaktiv/hochaktiv) jedoch Einfluss auf den Verlauf der RMS- Erkrankung hat (erhöhte Schubfrequenz und beschleunigte Behinderungsprogression bei hochaktiver Erkrankung [6]), sind die Populationen aus medizinischer Sicht zu differenzieren. Analog hat der G-BA für diese Patient:innen auch eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die den Studienkomparator Teriflunomid nicht umfasst [7].</p> <p>Die potenzielle Relevanz der Unterscheidung zeigt sich auch, in den vom IQWiG identifizierten Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS-Score zu Studienbeginn. Für Patient:innen mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ zeigen sich Interaktionen in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und gesundheitsbezogene Lebensqualität via SF-36v2.</p> <p>Aus Sicht von BMS, wäre es folgerichtig Patient:innen mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie von der Studienpopulation</p>	<p>gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	auszuschließen, um eine zutreffende Betrachtung der relevanten Patient:Innen-Population zu gewährleisten.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH (2021): Fachinformation für Ponvory® 2 mg/3 mg/4 mg/5 mg/6 mg/7 mg/8 mg/9 mg/10 mg/-20 mg Filmtabletten, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023379> [zuletzt aufgerufen am 15.03.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach §35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose), 02.12.2021, online verfügbar unter: [Beschluss \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.03.2022].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose), 02.12.2021, online verfügbar unter [Tragende Gründe \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.03.2022].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): Ponesimod (Multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: [A21-159 - Ponesimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 15.03.2022].
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Fachinformation Zeposia® Hartkapseln, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023003> [zuletzt aufgerufen am 15.03.2022].
6. Scalfari, A. et al. (2010): The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability, in: BRAIN – A Journal of neurology, 09.06.2010, S. 1914-1929.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) 02.12.2021, online verfügbar unter: [Beschluss \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.03.2022].

5.3 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	14. März 2022
Stellungnahme zu	Ponesimod/Ponvory®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
Seiten 16-17	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt das Vorgehen des pU hinsichtlich der Eignung der Gesamtpopulation der OPTIMUM-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung und merkt hierbei an, dass insgesamt 7 % der Patienten laut Angaben des pU nicht die Einschlusskriterien für die Zielpopulation erfüllen (7 % MS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vs. 93 % behandlungsnaive sowie vorbehandelte MS-Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist).</p> <p>Den Ansatz des pU, die Gesamtpopulation komplett heranzuziehen, bewertet das IQWiG als „grundsätzlich nachvollziehbar“, merkt jedoch an, es bleibe dennoch „unklar, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation [...] übertragbar sind“.</p> <p>Im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 6.1, Seite 167) findet sich folgender Absatz zu oben geschildeter Problematik: „Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien Analysen der relevanten Teilpopulation vor, wird auf</p>	<p>In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7% gering ist, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, wird es als</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
	<p>diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich der Population bei weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn Analysen der relevanten Teilpopulation vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind [...].“ (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da in der Gesamtpopulation der OPTIMUM-Studie 93 % der Patienten die Einschlusskriterien der Zielpopulation erfüllen und zudem deutliche Effekte für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorliegen (z. B. Schubratenverhältnis: 0,69 [0,57; 0,85]; $p < 0,001$), kann der Einfluss der 7 % als vernachlässigbar betrachtet werden.</p> <p>Das Vorgehen des pU, die Gesamtpopulation zur Bewertung heranzuziehen, scheint also nachvollziehbar und sinnvoll zu sein.</p>	<p>gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.</p>

Literaturverzeichnis

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

5.4 Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	18.03.2022
Stellungnahme zu	Ponesimod / Ponvory®
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.06.2021 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Ponesimod auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Ponesimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.¹</p> <p>Das Anwendungsgebiet umfasst zwei Teilpopulationen. Die erste Teilpopulation umfasst Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Die zweite Teilpopulation schließt Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ein.²</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 02.12.2021 bereits über den Zusatznutzen der zweiten Teilpopulation beschlossen und die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Ponesimod für die erste Patientengruppe aufgrund der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläufig ausgesetzt und das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung auf Basis des bereits übermittelten Dossiers beauftragt.^{3,4} Diese Nutzenbewertung ist Grundlage der vorliegenden Stellungnahme.</p> <p>Die vom G-BA geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Teilpopulation umfasst IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter</p>	

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung der Zulassung. ⁵ Diese bildet nun die aktuelle Versorgungsrealität ab. Der pharmazeutische Unternehmer hat die randomisierte, doppelblinde Studie OPTIMUM vorgelegt, welche Ponesimod mit Teriflunomid bei Patienten mit RMS vergleicht. ⁶	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany 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)
	<p>Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere (EDSS)</p> <p>Bei der bewerteten Patientenpopulation nimmt das IQWiG, aufgrund von Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere (Grad der körperlichen Behinderung) in den Endpunkten, bestätigte Krankheitsschübe und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im körperlichen Summenscore, eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für EDSS \leq/$>$ 3.5 vor.⁵</p> <p>Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) misst den Grad der körperlichen Behinderung, basierend auf einer neurologischen Untersuchung von sieben funktionellen Systemen sowie der Gehfähigkeit. Der EDSS-Score ist ein etabliertes und anerkanntes Messinstrument für den Grad der Behinderung und kommt regelhaft in klinischen Studien zur multiplen Sklerose zum Einsatz.⁷ Um konsistente EDSS-Bewertungen in klinischen Studien zu gewährleisten, wird das Studienpersonal für jede klinische Studie geschult und zertifiziert.⁸ In der Versorgungsrealität ist eine Schulungen oder eine Zertifizierung für Neurologen nicht verpflichtend und eine formal erforderliche Messung der Gehstrecke</p>	<p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ (\leq 3,5 vs. $>$ 3,5) zeigten sich somit für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sowie im körperlichen Summenscore des SF36v2 jeweils unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom EDSS-Score der Patientinnen und Patienten. Die gezeigten Effektmodifikationen zum Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ treten folglich in zwei Endpunktkategorien konsistent auf. Das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ war dabei gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und stellte zudem ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienpopulation dar. Insgesamt ist es unter Berücksichtigung dieser aufgetretenen Effektmodifikation sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen hinsichtlich des EDSS-Scores zu unterscheiden.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany 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)
	<p>wird im klinischen Alltag selten durchgeführt.⁷ Zudem zeigen Studien Abweichungen von 30-50 % der EDSS-Bewertungen, welche auf unterschiedliche Erfahrungslevel der Ärzte zurückzuführen ist.⁹ Folglich sollte auf eine getrennte Ableitung des Zusatznutzens nach dem EDSS-Score verzichtet werden, da eine reliable Anwendung des EDSS-Scores in der Versorgungsrealität nicht gewährleistet werden kann.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. Ponvory® Filmtabletten (Mai 2021). www.fachinfo.de.
2. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ponesimod (Ponvory®) Modul 1*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5261/2021_06_14_Modul1_Ponesimod.pdf (2021).
3. Gemeinsamer Bundesausschusses. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5160/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_BAnz.pdf (2021).
4. Gemeinsamer Bundesausschusses. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5159/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-a_D-702_BAnz.pdf (2021).
5. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1299 Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5265/2021-12-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ponesimod_D-766.pdf (2022).
6. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ponesimod (Ponvory®) Modul 4 A*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5264/2021_06_14_Modul4A_Ponesimod.pdf (2021).
7. Hemmer, B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose , Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. *Dtsch. Gesellschaft für Neurol.* (2021).
8. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Ponesimod / ACT-128800 Relapsing Multiple Sclerosis Protocol AC-058B301 OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MULTiple sclerosis*. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT02425644/Prot_000.pdf (2018).
9. Cohen, M. *et al.* Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 54, (2021).

5.5 Stellungnahme Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e.V.

Datum	19.03.2022
Stellungnahme zu	Ponesimod (A21-159)
Stellungnahme von	<p><i>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA</i> <i>Chefarzt</i> <i>Klinik für Neurologie</i> <i>Klinikum Würzburg Mitte</i> <i>Salvatorstr. 7</i> <i>97074 Würzburg</i></p> <p><i>Prof. Dr. Ingo Kleiter</i> <i>Ärztlicher Leiter, Geschäftsführer</i> <i>Marianne-Strauß-Klinik</i> <i>Milchberg 21</i> <i>82335 Berg</i></p> <p><i>Im Namen des</i> <i>Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose</i> <i>(KKNMS)</i> <i>Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum wiederholten Male möchten wir bemängeln, dass obwohl das Verfahren es explizit vorsieht, kein externer medizinischer Sachverständiger eingebunden wurde. Nach unseren Recherchen konnten wir nicht verifizieren, dass tatsächlich die Fachgesellschaften angefragt wurden, wie es im Text vermerkt ist. Die Aussage, dass keine Experten mit entsprechender fachlich-klinischer und -wissenschaftlicher Expertise ohne gravierende Interessenkonflikte zur Verfügung standen, ist schwer nachvollziehbar und das Vorgehen nicht ausreichend transparent. Das IQWiG muss hier in der Zukunft seine Vorgehensweise anpassen. Durch die Hinzuziehung von Experten hätte sich ggf. auch die erneute Nutzenbewertung für die Patientengruppe A erübrigt.</p>	
<p>Wir begrüßen außerordentlich die Akzeptanz von Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie und damit auch die Herstellung einer Konsistenz in der Bewertung der neuen S1P Modulatoren (s. Nutzenbewertung von Ozanimod). Die aktuelle Darstellung des Zusatznutzens ist plausibel und gut ausgearbeitet. Auf der anderen Seite verwundert es, auch mit Blick auf die Nutzenbewertung der anderen S1P Modulatoren, dass aktuell Subgruppenanalysen (EDSS > 3.5) herangezogen werden. Der pU hat diese zwar vorgelegt, es handelt sich aber nicht um präspezifizierte Studienendpunkte. Da auch für andere Substanzen Subgruppenanalysen existieren, stellt sich die Frage, ob man entweder bei allen Substanzen eine Differenzierung vornimmt oder auf post-hoc Analysen für die Bewertung generell verzichten sollte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KKNMS

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)
23	<p>Anmerkung: Obwohl der PASAT-3 Bestandteil des MSFC ist, haben longitudinale Studien (Sonder et al. 2014) gezeigt, dass der SDMT das validere Beurteilungsinstrument ist. Daher ist es schade, dass die vom pU vorgelegten SDMT Daten keinen Eingang in die Nutzenbewertung gefunden hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der SDMT Daten</p>	
	<p>Anmerkung: Die Bewertung des IQWiG bezüglich der Fatigue ist sehr interessant – immerhin nimmt die Auswertung der FSIQ-RMS Fragebögen einen zentralen Platz in Publikation ein (Kappos et al. 2021) und ist als PRO für die Nutzenbewertung von Relevanz. Nach unserem Verständnis ist der Fragebogen Tag 1 verpflichtend und dieser hatte nach Darstellung im Text eine hohe Rücklaufquote.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da die Verlässlichkeit der Fatiguedaten klinisch von Bedeutung ist, würden wir uns eine ausführlichere Erklärung wünschen, warum die Daten nicht verwertbar sind.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 980 Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf
2. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567.
3. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BM. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(4):481-8.

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Ponesimod (Ponvory)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Ponesimod (Ponvory) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ponesimod ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für die Patientenpopulation (A) „Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“ wurde im Jahr 2021 aufgrund einer Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Zeitraum von 6 Monaten vorläufig ausgesetzt.</p> <p>Für die Neubewertung legt der G-BA die folgende Vergleichstherapie fest: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Subgruppe der Patienten mit EDSS $\leq 3,5$ einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Subgruppe der Patienten mit EDSS $> 3,5$ sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation (A).</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>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“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

5.7 Stellungnahme Biogen GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Ponesimod/Ponvory®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2022 wurde für Ponesimod (Ponvory®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1299) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1]. <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen sind (Avonex™, Plegridy™, Tecfidera™, Tysabri™, Vumerity™) und plant weitere Indikationserweiterungen und Zulassungen von Arzneimitteln in diesem Therapiegebiet. Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Ponvory® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>Definition der Teilpopulationen</p> <p>Biogen hinterfragt, nach welchen Kriterien die Teilpopulationen 1 und 2 für die vorliegende Nutzenbewertung festgelegt worden sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</i> 2. <i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i> <p>Biogen macht darauf aufmerksam, dass derzeit keine allgemein anerkannte Definition der (hoch)-aktiven Erkrankung existiert und dies kontrovers diskutiert wird.</p> <p>So lässt sich die vom G-BA verwendete Definition der kombinierten Teilpopulation aus zum einen naiven / vorbehandelten Patienten</p>	<p>In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>mit nicht-hochaktiver Erkrankung und zum anderen vorbehandelten Patienten mit hochaktiver Erkrankung nicht mehr aus der aktuellen S2k-Leitlinie vom 17.02.2021 [2] ableiten. Hier wird z.B. beschrieben, dass bei wahrscheinlich hoch-aktiven therapienaiven Patienten eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatiramerol, Teriflunomid) nicht empfohlen wird.</p> <p>So steht etwa auch die Definition im Berichtsplan des IQWiG „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose“ [3] im Widerspruch zur vorliegenden Nutzenbewertung zu Ponesimod, in der das IQWiG feststellt, dass die neue zweckmäßige Vergleichstherapie Teriflunomid nicht für die Teilpopulation der hochaktiven bestimmt worden ist. Beide Definitionen im Berichtsplan sind zudem nicht deckungsgleich mit der neuen Kategorisierung in die Wirkstoffklassen I-III der S2k-Leitlinie.</p> <p>Allein daraus wird deutlich, dass eine trennscharfe Abgrenzung der Patientenpopulationen insgesamt herausfordernd ist.</p>	

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>Vergleichbares gilt für die Definitionen von RMS bzw. RRMS durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Biogen würde eine stetige Weiterentwicklung der Kriterien für Teilpopulationen mit dem Ziel konsistenter Definitionen im Einklang mit der Sk2-Leitlinien begrüßen.</p>	
S.5 und 15 ff	<p>Sachgerechte Verwendung der Gesamtpopulation der Studie</p> <p>In die Studie OPTIMUM wurde ein sehr geringer Patientenanteil in Höhe von 7 % eingeschlossen, der nicht von der vom G-BA definierten Zielpopulation dieser Nutzenbewertung umfasst ist (hochaktive Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie). Das IQWiG stellt in Frage, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind.</p> <p>Biogen macht wiederholt (s. Punkt 2 der Stellungnahme) darauf aufmerksam, dass derzeit keine allgemein anerkannte Definition</p>	<p>In die Studie OPTIMUM wurden sowohl nicht vorbehandelte als auch mit krankheitsmodifizierender Therapie (Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Dieses Patientenkollektiv ist nicht Gegenstand der zu bewertenden Patientenpopulation a). Da der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie mit 7 % gering ist, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Eine hochaktive Erkrankung kann jedoch mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch mit</p>

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>der (hoch)-aktiven Erkrankung existiert und dies kontrovers diskutiert wird.</p> <p>Daneben entnimmt Biogen den Ausführungen der IQWiG Methoden 6.1, dass im Rahmen der Qualitätsbewertung von Einzelstudien 80 % Erfüllungsgrad der Kriterien für den Einschluss von Studien ausreichend sind: <i>„Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“</i> (Kap. 9.1.1 IQWiG Methoden) [4]. Daraus schließt Biogen, dass es mit einem möglichen Anteil von 7 % der Gesamtpopulation sachgerecht ist, die Gesamtpopulation heranzuziehen und entsprechend auszuwerten. Uns ist daher nicht nachvollziehbar, dass die Studiendaten und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund dieses geringen Patientenanteils (< 20 %) in Frage gestellt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM stellt sowohl aus den methodischen Anforderungen des IQWiG als auch im Hinblick auf den Versorgungskontext eine bewertungsrelevante Patientenpopulation für die Zielpopulation des Nutzendossiers dar.</p>	<p>einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen, weshalb dieses Vorgehen im vorliegenden Fall mit potentiellen Unsicherheiten verbunden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch zusätzlich Analysen zur relevanten Teilpopulation der OPTIMUM-Studie vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientenpopulation a) einschließt (ca. 93 % der Gesamtpopulation). Da die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation nahezu identisch zu denen der Gesamtpopulation sind, wird es als gerechtfertigt angesehen, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM durchzuführen.</p>

Stellungnehmer: Biogen 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)
u.a. S. 32	<p>Relevanz des Endpunkts „Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes“</p> <p>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 / Folgekomplikationen zugeordnet.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EDSS-Score zu Studienbeginn“ vor. Während sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ (leichte Behinderung) weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ponesimod zeigt, lässt sich für Erwachsene mit einem EDSS-Score $> 3,5$ (stärkere Behinderung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.</p>

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Skala [5]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [6]. Jede Art von Schub stellt demnach 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. Die Erfassung erfolgte zudem bereits als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen im Verfahren von Ozanimod [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Biogen spricht sich dafür aus, dass die Endpunkte ‚Krankheitsschübe‘ und ‚bestätigte Krankheitsprogression‘, jeweils EDSS-basiert, regelhaft in den MS-Bewertungsverfahren berücksichtigt werden. Sie sollten in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen einbezogen und damit bei der Ableitung zum Zusatznutzen entsprechend stärker gewichtet werden.</p>	

Stellungnehmer: Biogen 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)
u.a. S. 25	<p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung den Endpunkt ‚WPAI:MS‘ nicht zur Bewertung der Beeinträchtigung der Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von MS herangezogen, da der SF-36v2 im Rahmen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diese Fragestellung ebenfalls aufgreift.</p> <p>Es handelt sich bei der in dieser Nutzenbewertung vorgelegten Version des WPAI Fragebogens jedoch um einen spezifisch auf die MS ausgerichteten Fragebogen. Er besteht aus vier Subskalen (Absentismus, Präsentismus, Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit und Freizeitaktivität), die als Prozentsatz der Beeinträchtigung ausgedrückt werden.</p> <p>Zur Beurteilung der Produktivität und Beeinträchtigung gemessen mit dem WPAI:MS werden im vorliegenden Nutzendossier Auswertungen zu Aktivitätseinschränkungen durch die MS Erkrankung vorgelegt. Der WPAI Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität von Patienten [8].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aktivitäten des täglichen Lebens nehmen in der Nutzenbewertung einen großen Stellenwert ein, da sie direkt das tägliche Leben bzw. dessen Einschränkung bei Patienten quantifizieren. Biogen spricht</p>	

Stellungnehmer: Biogen 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)
	sich dafür aus, den WPAI:MS neben dem SF-36v2 zu berücksichtigen.	
S. 38	<p>Keine Unterteilung des Zusatznutzens nach Alter</p> <p>Das IQWiG stellt für den Endpunkt SF-36v2, physischer Summenscore in der Kategorie Lebensqualität für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter fest. Für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ponesimod. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Biogen macht darauf aufmerksam, dass in dieser Indikation eine Patientenunterteilung nach dem Alter medizinisch nicht nachvollziehbar erscheint. Es gibt keine medizinischen Hinweise darauf, dass Patienten in Abhängigkeit von ihrem Alter unterschiedlich von den verfügbaren Behandlungsalternativen profitieren bzw. altersadjustierte Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden sollen. Vielmehr ist die Behandlung der</p>	

Stellungnehmer: Biogen 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)
	<p>Patienten und die Wahl der entsprechenden Therapie patientenindividuell anhand der jeweiligen patientenindividuellen Faktoren zu treffen.</p> <p>Aufgrund der komplexen und dynamischen Pathophysiologie ist der klinische Verlauf der MS selbst zwischen Patientinnen und Patienten mit scheinbar ähnlichen Grund- und Erkrankungscharakteristika nicht vorhersagbar [9]. Verlaufparameter wie Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe, Behinderungsprogression und Verlust von Nervensubstanz in Gehirn und Rückenmark sind stark individuell geprägt. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung mit einer hohen inflammatorischen Aktivität verläuft die Progression unterschiedlich schnell.</p> <p>Therapieentscheidungen in der MS sind daher komplex. Sie erfordern zu jedem spezifischen Zeitpunkt der Erkrankung die Einbeziehung von Krankheitsverlauf, von patientenindividuellen Faktoren und eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung. [9]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Biogen 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)
	Biogen spricht sich dafür aus, im diskutierten Endpunkt keine Unterscheidung nach Alter und folglich daraus keine Ableitungen zum Zusatznutzen vorzunehmen.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV 2021. Fachinformation Ponvory® Filmtabletten (Stand: Mai 2021).
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Berichtsplan zu Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022.
5. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255, 280-7.
6. 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 : a journal of neurology*, 133, 1914-29.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ozanimod (multiple Sklerose) – (IQWiG-Berichte – Nr. 980).
8. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4, 353-65.
9. Pardo, G. & Jones, D. E. 2017. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of neurology*, 264, 2351-74.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ponesimod

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. April 2022

von 15.33 Uhr bis 16.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Heymann

Herr Dr. Möller

Herr Dr. Sindern

Frau Theisen

Angemeldeter Teilnehmender für das **Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. (KKNMS):**

Herr Prof. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Hohmann

Frau Meissner

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

Frau Lambertz

Frau Dr. Winkelmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Giesl

Frau Henkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Feghelm

Herr Dr. Sedlmeier

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:33 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt bei der siebten Anhörung für heute: Ponesimod, schubförmige Multiple Sklerose, also MS. Wir hatten die Bewertung ausgesetzt, weil es eine zVT-Änderung gab, und sind nunmehr im erneuten Bewertungsverfahren, Basis: Dossierbewertung des IQWiG vom 24. Februar 2022. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Janssen-Cilag GmbH, außerdem von Biogen, von Merck Healthcare Germany GmbH, von Novartis und vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, hier Professor Mäurer und Professor Kleiter, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst muss ich wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag sind anwesend Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Heymann, Frau Theisen und Herr Dr. Möller, außerdem Herr Professor Mäurer vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk, für Bristol Frau Hohmann und Frau Meissner, für Novartis Frau Lambertz und Frau Dr. Winkelmann, für Merck Frau Henkel und Frau Giesl, für Biogen Frau Feghelm und Herr Dr. Sedlmeier – ihn sehe und höre ich nicht, aber mir wird gesagt, er ist da –, und für den vfa ist der Herr Dr. Rasch immer noch da. Dann die Frage: Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Das ist nicht der Fall.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. – Ich nehme an, Herr Dr. Sindern, das machen Sie. – Dann haben Sie mit Freude das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich stelle Ihnen zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vor. Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Dr. Heymann und Frau Theisen. Verantwortlich für Ponesimod in der Medizinabteilung ist Herr Dr. Möller. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Aus der Nutzenbewertung ergeben sich aus unserer Sicht zwei wichtige Fragen: Erstens. Ist der Vorteil der Therapie mit Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid, der in der OPTIMUM-Studie gezeigt wird, abhängig von der Krankheitsschwere zu Studienbeginn? Zweitens. Ist die Aussagesicherheit der OPTIMUM-Studie als eingeschränkt einzustufen? Auf diese beiden Punkte will ich eingehen.

In der OPTIMUM-Studie hat Ponesimod einen Vorteil insbesondere in der jährlichen Schubrate gezeigt. Die Schubfreiheit gehört zu den wichtigen Zielen in der MS-Therapie. Die Reduktion der jährlichen Schubrate beträgt unter Ponesimod in der Studie OPTIMUM 30 Prozent gegenüber Teriflunomid. Insbesondere aufgrund dieses Vorteils ergibt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen; ihn sieht auch das IQWiG in seinem Bericht. Dieser Zusatznutzen – und damit komme ich zu der ersten Frage – kann jedoch unserer Ansicht nach nicht nur für einen Teil ausgesprochen werden, sondern für die gesamte Zielpopulation der Patienten mit RMS1.

In der Studie hat sich formal mit statistischer Signifikanz eine Interaktion nach Krankheitsschwere zu Studienbeginn, gemessen mit dem EDSS-Score, gezeigt. Der statistisch signifikante Vorteil für Ponesimod besteht auch für die Subgruppe der Patienten, die bei Studienstart einen EDSS-Wert $< 3,5$ aufwiesen. Für die Subgruppe der Patienten mit einem EDSS-Wert $> 3,5$ ergibt sich formal statistisch kein signifikanter Unterschied.

Aufgrund der Interaktion liegt somit ein Hinweis vor, dass eine Effektmodifikation bestehen könnte. Jetzt ist zu fragen, ob eine Effektmodifikation auch tatsächlich existiert. Dazu ist zu schauen, ob es eine biologische Rationale dafür gibt. Unseres Erachtens ist es vor allem das Fehlen dieser biologischen Rationale, weshalb uns eine Effektmodifikation eher nicht plausibel

erscheint. Es ist daher aus unserer Sicht naheliegend, dass die Interaktion auf einem Zufall beruht, unter anderem deshalb, da die Subgruppe EDSS > 3,5 mit nur 17 Prozent der Patienten relativ klein ist. Daher kann aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für Ponesimod unabhängig von der Krankheitsschwere vor Start der Therapie ausgesprochen werden.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, der aus unserer Sicht heute wichtig ist. Das ist die Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM. Hier will ich zuerst insbesondere auf die Protokollabweichungen in der Studie sowie anschließend auf den Einschluss der Patienten mit RMS2 in die Analyse eingehen.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme die Protokollabweichungen und die im Zulassungsverfahren erstellten Sensitivitätsanalysen erläutert. In der OPTIMUM-Studie wurden Protokollabweichungen bei 14.730 Erhebungen festgestellt. Wir haben im Rahmen der Studie 62.000 Erhebungspunkte pro Patient, es fanden mehr als 18.000 Visiten statt, und insgesamt sprechen wir hier von circa 70 Millionen Erhebungspunkten im Studienverlauf. Bezogen auf alle Erhebungspunkte waren 0,02 Prozent mit einer Protokollabweichung verbunden. Die 1.058 als wichtig eingestuften Protokollabweichungen entsprechen somit insgesamt 0,002 Prozent der Erhebungen. Diese Zahlen sind noch einmal zu nennen, weil wir diesen Punkt in unserer schriftlichen Stellungnahme nicht ganz klargemacht haben.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Vergleicht man die Auswertungen für Patienten ohne die wichtigen Protokollabweichungen mit den Auswertungen der gesamten Analysepopulation, so ergeben sich für die Effektschätzer der jährlichen Schubrate sowie weitere Endpunkte keine wesentlichen Unterschiede. Ebenso ergab sich kein Hinweis auf eine Verzerrung durch ein erhöhtes Entblindungspotential. Daher gehen wir davon aus, dass die Protokollabweichungen nicht zu einer erhöhten Verzerrung und damit einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studie geführt haben.

Auch für den zweiten Punkt, der im Zusammenhang der Aussagesicherheit zu nennen ist, haben wir eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die Analysen ohne die 7 Prozent der Patienten, die dem Indikationsgebiet der RMS2 zugehören, eingereicht. Daraus ergibt sich, dass die Patienten mit RMS2 keinen relevanten Einfluss haben: Über alle Endpunktkategorien bleiben die Effektschätzer vergleichbar, sodass aus unserer Sicht ohne Einschränkung der Aussagesicherheit die gesamte Studienpopulation für die Nutzenbewertung von Ponesimod im Indikationsgebiet der RMS1 herangezogen werden kann.

Wir hoffen, dass wir damit die vom IQWiG angesprochenen Fragen zur Aussagesicherheit der OPTIMUM-Studie beantworten konnten und dass unsere Sensitivitätsanalysen in beiden Punkten belegen, dass man insgesamt für die OPTIMUM-Studie nicht von einem erhöhten endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgehen muss. Somit kann man aus unserer Sicht sagen, dass die OPTIMUM-Studie in jeder Hinsicht eine qualitativ hochwertige RCT ist.

Zusammenfassend ergibt sich daher in dieser Nutzenbewertung aus unserer Sicht ein Hinweis für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Dieser Zusatznutzen für Ponesimod ergibt sich insbesondere durch die 30-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zur zVT. Vorteile bestehen zudem im Bereich der Lebensqualität.

Weiter ist aus unserer Sicht zudem die Annahme plausibel, dass die Interaktion in der Subgruppe EDSS-Score auf einem statistischen Zufall beruht, weil für eine geringere Wirksamkeit von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid bei größerer Krankheitsschwere zu Therapiebeginn keine biologische Rationale vorliegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage würde ich gern an Herrn Professor Mäurer richten und da sofort an den letzten Satz von Herrn Sindern anknüpfen, der ja auch zu Beginn seines Statements ausführlich

beleuchtet wurde. Er hat gesagt, aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gebe es keine biologische Rationale für die Effektmodifikation; der pU glaubt da eher an einen Zufall.

Deshalb interessiert Ihre Einschätzung, Herr Professor Mäurer: Wie würden Sie als Kliniker die beobachtete Effektmodifikation zum Merkmal Krankheitsschwere – ich rufe in Erinnerung, operationalisiert über den EDSS; das ist ja auch klar – bewerten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass wir diese Effektmodifikation in vergleichbarem Ausmaß in zwei Endpunktkategorien sehen? Ist das also Zufall, oder gibt es eine biologische Rationale? Das wäre eigentlich zunächst einmal die erste wichtige Frage. Anschließend kommen wir zur Aussagewahrscheinlichkeit. – Herr Mäurer, vielleicht können Sie etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Dazu sage ich gerne etwas. – Wenn ich mir die Daten angucke, ist natürlich richtig, dass das im Vergleich zu den Patienten, die $\leq 3,5$ sind, eine sehr kleine Gruppe ist. Von daher ist die Statistik wahrscheinlich, wie Herr Sindern sagte, nicht ganz so sicher.

Aber auf der anderen Seite muss man natürlich sagen: Biologisch wissen wir ja, dass man bei der MS letztlich, je später man mit der Behandlung beginnt, desto weniger Effekt durch eine immunmodulatorische Behandlung hat. Von daher bin ich schon geneigt, die Daten auch aus klinischer Sicht zu glauben, dass es da einfach keine so großen Unterschiede mehr zu einer Vergleichstherapie gibt.

Zugegebenermaßen ist es eine kleine Gruppe, die durch diese Aufspaltung untersucht wird. Aber die Daten sind schon auch in der Nutzenbewertung schriftlich hinterlegt; ich konnte es gut nachvollziehen, und biologisch kann ich es auch nachvollziehen. Dementsprechend war für uns eigentlich nur die Frage: Warum hat man das das erste Mal begonnen, eben diese Trennung vorzunehmen? Das wäre aus meiner Sicht sicherlich auch für andere Substanzen genau dasselbe Ergebnis geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde mich auch erst einmal zu dem Punkt mit genau diesem Effekt, abhängig vom Schweregrad, beschäftigen wollen. Vielleicht zu dem letzten Punkt, Herr Mäurer; das hatten Sie ja auch in der Stellungnahme angegeben, völlig nachvollziehbar: Da sollte man natürlich insgesamt gucken. Das ist allerdings insgesamt gemacht worden. Alle Bewertungen enthalten eine entsprechende Subgruppenanalyse nach dem Schweregrad. Aber im Gegensatz zu den anderen Arzneimitteln zeigt sich eben gerade keine Interaktion. Wie Sie richtig gesagt haben, ist das eben auch nicht nur bei den Schubraten so, sondern eben auch bei der Lebensqualität und bei dem Punkt, wo sich etwas gezeigt hat, nämlich bei dem körperlichen Summenscore.

Ich denke auch: Es gibt eine biologische Rationale auf der einen Seite. Diese Gruppe zeigt ja auch ein Basisrisiko – so nenne ich das jetzt einfach einmal, auch wenn „Basisrisiko“ nicht genau der richtige Begriff ist –; insgesamt gibt es eine höhere Schubrate in beiden Gruppen. Das passt auch zu dem höheren Schweregrad. Man sieht eben, dass hier ganz offensichtlich Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid keine Verbesserung mehr erzielen kann.

Dadurch zeigt sich natürlich ebenso, dass in der Gruppe – das gehört auch dazu –, die den geringeren Schweregrad hat, der Effekt sogar noch ein bisschen stärker ist, als er in der Gesamtpopulation sichtbar wird, weil er ja durch diese andere Gruppe in der Gesamtpopulation auch etwas verdünnt wird. Das Argument, dass die Gruppe klein ist, ist eher ein Argument *für* diese Interaktion, weil der Interaktionstest umso schwieriger anschlägt, je ungleichmäßiger die Gruppenverteilung ist – das haben wir ja hier – und umso kleiner eine der beiden Gruppen ist.

Insgesamt muss man also sagen: Sowohl biologisch als auch in der Konsistenz der Endpunkte und in der Verteilung der Gruppengrößen spricht alles dafür, dass wir hier eine echte und auch

klinisch relevante und statistisch sehr feste Interaktion mit zwei unterschiedlichen Aussagen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Möchte der pU darauf replizieren, weil das ja jetzt Ihrem Eingangsstatement widerspricht? – Also, Sie müssen nicht; wir können es auch einfach so zur Kenntnis nehmen. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Eine Stratifikation nach EDSS, wie wir das in der OPTIMUM-Studie vorgenommen haben, also nach Krankheitsschwere bzw. Behinderung, findet in MS-Studien häufig Anwendung. Auch der Cut-off von 3,5 wurde schon zuvor in MS-Studien genutzt, war dadurch auch im Protokoll der OPTIMUM-Studie präspezifiziert und ist dadurch auch keine ungewöhnliche Stratifikationsvariable bzw. Subgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Kaiser, Sie schütteln den Kopf.

Herr Dr. Kaiser: Ich schüttelte nicht mit dem Kopf. – Das zeigt nur umso mehr, wie glaubwürdig das Ganze ist: prädefiniert, Stratifizierung, übliches Merkmal, völlig richtig, definierter und häufig verwendeter Cut-Off, in Fingolimod zum Beispiel, bei Teriflunomid, hier die Vergleichstherapie in der Studie, auch dort eben keine Interaktion. Also, es spricht im Grunde genommen nichts dafür, dass es Zufall ist. So herum muss man es formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser ist ganz glücklich.

Herr Dr. Kaiser: Es ist, wie es ist. Das ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Et es wie et es. Wir hatten eben eine Anhörung, bei der es mir ähnlich oder fast ähnlich ging. Okay. – Fragen, Anregungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kann ich dann mit dem zweiten Punkt direkt weitermachen, denn es ging nachvollziehbarerweise auch noch um den zweiten Punkt der Aussagesicherheit. Im Eingangsstatement ging es auch um die zwei Punkte, erstens die Protokollverletzer, und den zweiten Punkt habe ich jetzt schon vergessen. Ich nehme jetzt aber erst mal die Protokollverletzer. – Ach, das andere waren die Gesamtpopulation und Teilpopulation; so durcheinander war ich schon vom EDSS hier.

Die Protokollverletzer: Ich lasse jetzt gerade mal den Versuch außen vor, durch eine Nennung einer Millionenzahl das Problem kleinzureden; denn die Millionenzahl bezieht sich natürlich auf alle möglichen Erhebungen, die man in einer Studie so macht. Hier geht es ja um wichtige Protokollverletzungen – von Ihnen, vom Hersteller, auch so klassifiziert – für wichtige Endpunkte. Nichtsdestotrotz denken wir bei erster Betrachtung der entsprechend nachgereichten Analysen, dass weitgehend das, was an Protokollverletzern potenziell Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, durch die nachgereichten Analysen klargestellt wurde, und dass das keinen Einfluss hat.

Es gibt eine Ausnahme, die ich gerne ansprechen möchte, und zwar ist das der Endpunkt Bradykardien. Sie haben das, was im Studienbericht beschrieben ist, klargestellt – das war im Studienbericht nicht eindeutig –, nämlich dass der Verzicht, also die Protokollverletzung, nicht dadurch entstanden ist, dass die notwendigen Erhebungen nach der Gabe von Ponesimod – also EKG-Durchführung etc., also Feststellung von Bradykardien –, nicht durchgeführt wurden, sondern dies gegebenenfalls nur in verringertem Umfang geschah.

Allerdings geht aus Ihren Ausführungen aus unserer Sicht noch hervor, dass sich der Verzicht oder das Fehlen von solchen EKG-Untersuchungen insbesondere auf den ersten Zeitraum nach der Ponesimod-Gabe bezogen hat, also dass da eigentlich nach wie vor bei einer relevanten Anzahl von Patienten entsprechende Erhebungen fehlten. Das ist insofern relevant, als diese Bradykardien gerade unmittelbar nach Ponesimod-Gabe, insbesondere innerhalb der ersten vier Wochen, entstehen können.

Deswegen ganz konkret nochmals die Frage – das bezieht sich jetzt nur noch auf den Endpunkt Bradykardien; wie gesagt, bei den anderen Endpunkten sind meines Erachtens die

nachgereichten Sensitivitätsanalysen sehr aussagekräftig—: Ist es so, dass die Protokollverletzungen bezüglich der EKG-Erhebungen tatsächlich dahin gehend noch relevanten Umfang haben, als in den ersten vier Wochen die EKG-Durchführung häufig nicht stattgefunden hat und dass zwar bei denjenigen Patienten, bei denen es zu einer verringerten EKG-Erhebung kam, eben noch EKGs durchgeführt wurden, aber eben relativ spät? Es wäre schön, wenn Sie diese Frage bitte beantworten könnten, weil das so aus unserer Sicht aus Ihrer Stellungnahme hervorgeht.

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich würde einmal mit einem Punkt anfangen und dann an meine Kollegin Frau Theisen übergeben. – Herr Kaiser, Sie haben gesagt, dass wir mit einer hohen Zahl etwas kleinreden wollen; es war nicht unsere Absicht, etwas kleinzureden. Wir haben diese hohen Zahlen erst einmal genannt, damit man sie einordnen kann; denn hier tauchen sehr hohe Zahlen auf. Ich habe es in der Einleitung gesagt: 14.000 Protokollverletzungen. Das sind erst mal sehr hohe Zahlen, und damit man die einordnen kann, haben wir die 70 Millionen genannt. Ich glaube, dann hat man die Relation.

Zu der konkreten Frage, zu den Nachbeobachtungen, würde ich dann, wenn Sie erlauben, an Frau Theisen geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich möchte noch einmal kurz klarstellen, dass es sich bei den angesprochenen Protokollabweichungen um die Erstgabe handelt. Also, wir reden hier über die Nachbeobachtung nach Erstgabe der Studienmedikation oder nach wieder durchgeführter Gabe nach Unterbrechung der Medikation. Es handelt sich hier um 27 Patienten, bei denen es bei der Erstgabe der Medikation zu keiner oder zu einer verkürzten kardialen Nachbeobachtung kommt. Unter diese kardiale Nachbeobachtung fallen auch die hier angesprochenen EKG-Messungen, die dann auch den Hinweis auf die Bradykardien geben. Da geht es hier um insgesamt 27 Patienten, bei denen es nicht stattgefunden oder nicht vollständig stattgefunden hat. Diese Protokollabweichung haben wir auch als wichtig eingeordnet. Dementsprechend haben wir Sensitivitätsanalysen auch allgemein durchgeführt, um da noch einmal die Unsicherheit bei den Protokollabweichungen zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann sehe ich, dass Sie meine Vermutung bestätigen. Ich meine, das entspricht auch dem, was Sie in den Stellungnahmen so geschrieben haben. Völlig richtig, das bezieht sich primär auf die Erstgabe oder eine erneute Gabe, nachdem das ausgesetzt wurde. Aber das ist genau die vulnerable Phase, die auch in der Fachinformation beschrieben wird, die man auch von Fingolimod kennt. Insofern sind das dann auch wichtige Protokollabweichungen.

Die Zahl von 27: völlig richtig. Hier handelt es sich aber natürlich auch um ein seltenes Ereignis. Sie sehen in der Studie auch nur 0 vs. 4. Da spielen natürlich 27 fehlende Erhebungen dann potenziell auch eine Rolle. Insgesamt ist also, glaube ich, der Effekt für die Bradykardien vorhanden und potenziell auch noch etwas größer, als er in der Studie jetzt dargestellt wurde, wegen der Protokollverletzung. Das weiß man halt nicht genau.

Vielleicht noch zu dem zweiten Punkt, zu den Sensitivitätsanalysen, was die Gesamt- und die Teilpopulation angeht. Hier haben wir die Situation, dass zwar die relevante Teilpopulation mehr als 80 Prozent der Gesamtpopulation ausmacht, also man erst einmal potenziell mit einer Gesamtpopulation auch arbeiten kann, aber dieses Merkmal, das diese Abgrenzung der Teilpopulation bedingt, auch eines ist, das gegebenenfalls auf die Schübe einen größeren Einfluss hat.

Sie haben jetzt hier die Sensitivitätsanalysen nachgereicht. Nach unserer ersten Einschätzung sind die Unterschiede zwischen Teil- und Gesamtpopulation so marginal, dass ganz offensichtlich es hier nicht der Fall ist, dass man bei der Teilpopulation andere Ergebnisse sehen würde als in der Gesamtpopulation. Also, aus unserer Sicht bestätigen Ihre nachgereichten Analysen, dass man mit der Gesamtpopulation arbeiten kann. Das war vorher nicht klar, weil diese Teilpopulationsauswertungen im Dossier nicht da waren. Ihre nachgereichten Analysen verringern also die Unsicherheit Ihrer Studie, um es mal so auf den Punkt zu bringen, was auch Ihr Ziel war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Theisen, Sie hatten sich dazu noch mal gemeldet.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich möchte noch ganz kurz auf die Bradykardien eingehen, weil gerade gesagt wurde, dass Bradykardien seltene Ereignisse sind; das ist natürlich richtig. Wir haben uns noch einmal nach einem konservativen Ansatz angeschaut, wie viele Patienten in der OPTIMUM-Studie denn gemäß später erstellter Fachinformation eigentlich für die jetzt in der Fachinformation stehende Nachbeobachtung infrage gekommen wären. Insgesamt handelt es sich um 7 Patienten im Ponesimod-Arm, die für diese Nachbeobachtung jetzt infrage gekommen wären. Daher ist es nur ein geringer Anteil der Patienten, der gemäß Fachinformation hätte nachbeobachtet werden müssen. Wenn Sie das ins Verhältnis zu den 27 Patienten setzen, bei denen die Protokollabweichung aufgetreten ist, handelt es sich hier um eine geringe Anzahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Theisen. – Fragen? – Keine. Okay, dann haben wir das. – Wer macht die Zusammenfassung? Herr Sindern? – Dann haben Sie sofort wieder das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr gern. – Ich glaube, das war eine kurze Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber es gab ja auch nur zwei Fragen: Zufall oder kein Zufall, und bei der Aussagewahrscheinlichkeit hat Herr Kaiser Ihnen schon mal ein bisschen Frischluft zugewedelt. Bei dem anderen hat Herr Mäurer, sage ich mal so, den fliegenden Adler ein bisschen eingefangen. Insofern ist das ein bisschen pari pari ausgegangen – eine flüchtige Beurteilung des Vorsitzenden, der aber selbstverständlich unparteiisch ist.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So würde ich es zusammenfassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Eine schöne Zusammenfassung. – Ich glaube, ich kann es nicht besser formulieren. Ich denke, dass man gerade bei dem Thema Effektmodifikation sowohl aus der statistischen Sicht als auch vonseiten des Fachexperten hier die Aussage hat, dass eher eine Effektmodifikation vorliegt. Mit der Aussage „biologische Rationale“ haben wir den Mechanismus im Hinterkopf gehabt und daraufhin gesagt, dass aus unserer Sicht hier eine biologische Rationale nicht vorliegt.

Bei dem Thema Aussagesicherheit hatten wir die beiden Punkte Protokollabweichung. Frau Theisen hat eben noch einmal die wichtige Zahl bezüglich der kardialen Nachbeobachtung gesagt: Nur 7 Ponesimod-Patienten wären gemäß der jetzigen Vorgabe der Fachinformation für eine solche Nachbeobachtung infrage gekommen. Aber Sie hatten eben schon die Zusammenfassung vollständig gemacht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Womit ich ausdrücklich – das will ich zu Protokoll geben – davon ausgehe, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht die damit einhergehende Bewertung zum Gegenstand seiner Einschätzung macht. Also, Sie gehen nach wie vor davon aus, dass es keine Subgruppeneffekte gibt, dass das Zufall ist, vermute ich mal, und Gott weiß was. – Aber, Herr Sindern, okay, alles klar.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Darf ich noch etwas dazu sagen?

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Zur Effektmodifikation: Wir haben erst einmal eine Indikation – das ist das, was man weiß –, und dann muss man eben fragen: Was liegt jetzt tatsächlich vor? Wir werden hier keine Sicherheit haben. Ich glaube, man kann für beide Seiten Argumente finden; aber ich kann jetzt aufgrund der Anhörung auch durchaus den Verlauf nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich ganz herzlich für die unaufgeregte und faire Diskussion, die wir hier gemeinsam führen konnten, und sage Ihnen: Bis zum nächsten Mal! Für diejenigen, die uns verlassen, sage ich: Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 16:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Indikation: schubförmige Multiple Sklerose (RMS)

Stand: Februar 2022

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

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

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 Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand

Siehe systematische Literaturrecherche

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

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertende Indikation:	
„zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung“	
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex	AVONEX ist indiziert für die Behandlung von – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.
Rebif	Rebif wird angewendet zur Behandlung von 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon, Extavia</p>	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
<p>Peginterferon beta-1a L03AB13 Plegridy</p>	<p>Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Glucocorticoide: MethylprednisolonH O2AB04 Generika; Prednisolon H02AB06 Decortin und Generika</p>	<p>Methylprednisolon acis kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolon acis kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.</p> <p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 Lemtrada</p>	<p>Lemtrada ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer rankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
<p>Azathioprin L04AX01 Imurek/Generika</p>	<p>Azathioprin 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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cladribin L01BB04 MAVENCLAD	MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).
Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera	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).
Diroximelfumarat L04AX09 Vumerity	Vumerity 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).
Fingolimod L04AA27 Gilenya	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer 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.
Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p>
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Natalizumab L04AA23 TYSABRI	<p>TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnet-Resonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Ocrelizumab L04AA36 Ocrevus	<p>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).</p> <p>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).</p>
Ofatumumab L04AA52 Kesimpta	Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1)
Ozanimod L04AA38 Zeposia	Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.
Ponesimod L04AA50 Ponvory	Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Indikation: schubförmige Multiple Sklerose

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Referenzen.....	46

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMT	Disease-modifying treatments
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
INF beta	Interferon beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS	Multiple Sklerose, multiple sclerosis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Sklerose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.02.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1134 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zehn Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Zhang J et al., 2017 [10].

Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Fragestellung

To compare the benefit, tolerability and safety of alemtuzumab versus IFN beta 1a in the treatment of people with RRMS to prevent disease activity.

Methodik

Population:

- participants of any gender and age with RRMS

Intervention:

- Alemtuzumab

Komparator:

- subcutaneous IFN beta 1a or intramuscular IFN beta 1a

Endpunkte:

- Relapse, number of participants whose disability worsened, safety,

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register (1 February 2017) which, among other sources, contains records from CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, PEDRO and the trial registry databases Clinical Trials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform for all prospectively registered and ongoing trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials involving 1694 participants

Charakteristika der Population:

- All trials compared alemtuzumab 12 mg per day or 24 mg per day versus IFN beta 1a for treating RRMS. In CAMMS223, participants received either subcutaneous IFN beta 1a 44 µg three times per week or annual intravenous cycles of alemtuzumab (at a dose of 12 mg per day or 24 mg per day) for 36 months. In CARE-MS I and CARE-MS II, participants

received subcutaneous IFN beta 1a 44 µg three times per week or annual intravenous cycles of alemtuzumab 12 mg per day for 24 months.

Qualität der Studien:

- All three studies were at risk of performance bias and attrition bias, one study was 'unclear' risk in selection bias.

Studienergebnisse:

- Compared with interferon beta 1a, alemtuzumab given at a dose of 12 mg per day probably reduces the risk of relapse (risk ratio (RR) 0.60, 95% confidence interval (CI) 0.52 to 0.70, moderate quality evidence), may reduce the risk of worsening disability (RR 0.60, 95% CI 0.45 to 0.79, low quality evidence) and the risk of developing new T2 lesions on magnetic resonance imaging (RR 0.75, 95% CI 0.61 to 0.93, low quality evidence) after 24 and 36 months' follow-up.
- Mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores may be similar between the treatment regimens (mean difference (MD) -0.35, 95% CI -0.73 to 0.03, low quality evidence).
- At a dose of 24 mg per day alemtuzumab may reduce relapse (RR 0.38, 95% CI 0.23 to 0.62, low quality evidence), worsening disability (RR 0.42, 95% CI 0.21 to 0.84, low quality evidence).
- The effects on EDSS scores when compared with interferon beta 1a at three years are uncertain due to the very low quality of evidence (MD -0.83, 95% CI -1.17 to -0.49).
- All three trials reported adverse events and serious adverse events. The risk of experiencing an adverse event in either alemtuzumab 12 mg or interferon groups may be similar (RR 1.03, 95% CI 0.98 to 1.08, low quality evidence).
- The risk of serious adverse events is probably similar between treatments (RR 1.03, 95% CI 0.82 to 1.29, moderate quality evidence). The risk of any adverse event may be similar between alemtuzumab 24 mg and interferon (RR 1.02, 95% CI 0.96 to 1.08, low quality evidence). The risk of serious adverse events is probably similar between treatments (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.31, moderate quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Annual intravenous cycles of alemtuzumab at a dose of 12 mg per day probably reduces the proportion of participants who experience relapse, may reduce the proportion of participants who experience disability worsening and development of new T2 lesions on MRI over 2 to 3 years in comparison with subcutaneous IFN beta-1a 44 µg three times per week. Annual intravenous cycles of alemtuzumab at a dose of 24 mg per day may reduce the proportion of participants who experience relapse and disability worsening over 3 years in comparison with subcutaneous IFN beta-1a 44 µg three times per week. An average reduction of 0.8 EDSS units with alemtuzumab compared with interferon beta-1a was observed at a dose of 24 mg per day in one study.

The rates of adverse events were similarly high for both treatments. The most frequently reported adverse events for both treatments were infusion-associated reactions, infections

and autoimmune events. The use of alemtuzumab requires careful monitoring so that potentially serious adverse events can be treated early and effectively.

3.2 Systematische Reviews

Asha, MZI et al., 2021 [1].

The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

We sought to perform a systematic review and network meta-analysis to investigate the comparative clinical efficacy and safety of anti-CD20 mAbs based on the reported data from randomized clinical trials (RCTs) in patients with RRMS to provide deep insights into the most efficacious and safe anti-CD20 medication to reduce relapses.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention:

- Monotherapy anti-CD20 antibodies (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, or UTX)

Komparator:

- other mAbs, interferon beta-1a (INF β -1a), or placebo

Endpunkte:

- annualized relapse rate (ARR)
- serious adverse events (SAEs)
- proportion of relapse-free patients at 24 weeks,
- proportion of patients with any adverse event (AE) and the proportion of those who had discontinued treatment due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Two independent authors searched Embase, PubMed, and the Cochrane Library database until August 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Revised Cochrane's Risk of Bias Tool, namely RoB 2
- certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- a total of 3938 patients with RRMS were recruited in the eligible trials (67.09% females).

- The mean age of the participants ranged between 37.0 and 40.2 years.
- Three trials were two-arm studies (Hauser et al., 2017; Hauser et al., 2008, 2020), and two articles were three-arm studies (Bar-Or et al., 2018; Kappos et al., 2011). No eligible trials included UTX for RRMS patients.
- Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

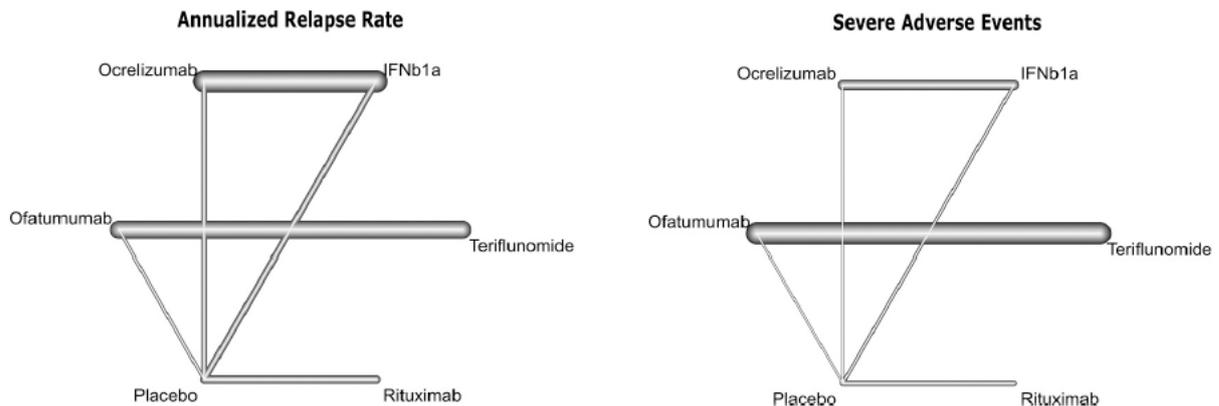


Fig. 2. Network maps of eligible comparisons of the primary outcomes of efficacy (annualized relapse rate) and safety (serious adverse events). The thickness of lines represents the number of studies in each comparison.

Qualität der Studien:

- Regarding the grading of quality of evidence, the confidence in the estimated effects were generally low for OCR due to methodological limitations in study designs, low to moderate for RTX due to limitations in the study designs and imprecision, and high for OFA.

Studienergebnisse:

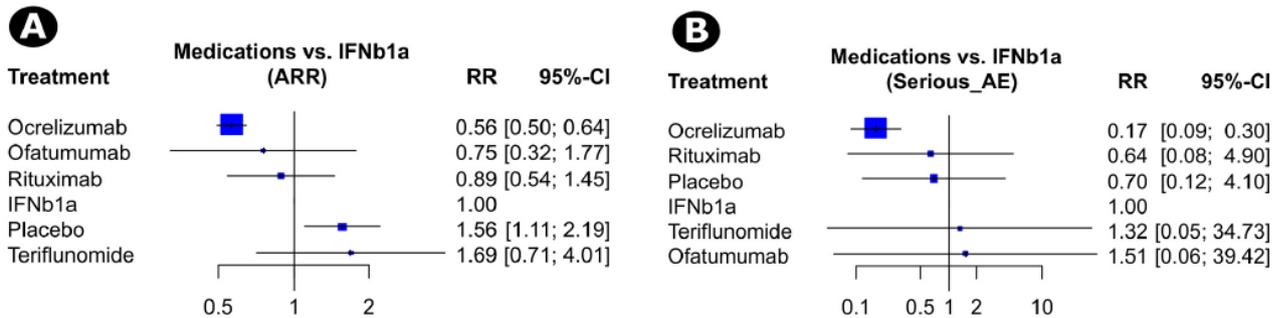
- Primary efficacy and safety outcomes

ARR

- The included trials showed that the treatment with biological agents was associated with lower ARRs compared to other non-biological arms in distinct pairwise comparisons. That is, the rate of ARR was significantly lower with OCR compared to three comparator arms: INF β -1a (RR = 0.56, 95% CI, 0.50–0.64), placebo (RR = 0.36, 95% CI, 0.26–0.51), and teriflunomide (RR = 0.33, 95% CI, 0.14–0.80).
- Additionally, the rate of ARR decreased with OFA compared to teriflunomide (RR = 0.45, 95% CI, 0.38–0.52) and RTX compared to placebo (RR = 0.56, 95% CI, 0.40–0.81).

SAE

- SAEs had generally occurred in 6.73% (262 out of 3895 patients). The incidence of SAEs was similar across anti-CD20 mAbs. However, OCR was associated with a lower risk of SAEs compared to INF β -1a (RR = 0.17, 95% CI, 0.09–0.30).
- The superior efficacy and safety of OCR over INF β -1a was confirmed in the respective forest plots (Fig. 3A and B). Of note, OCR was ranked best on reducing the risk of SAEs



- Secondary efficacy and safety outcomes
relapse-free events

- OCR was associated with higher odds of no relapses at week 24 compared to INF β-1a (OR = 2.47, 95% CI, 2.00–3.05), placebo (OR = 5.71, 95% CI, 2.42–13.46), and teriflunomide (OR = 8.52, 95% CI, 2.08–34.94). Besides, a higher proportion of patients experienced no relapse after receiving RTX compared to placebo (OR = 3.08, 95% CI, 1.17–8.10) and teriflunomide (OR = 4.59, 95% CI, 1.04–20.20) and OFA compared to teriflunomide (OR = 2.74, 95% CI, 2.23–3.73)

Safety

- There was no difference in the risk of developing adverse events across different medications.
- Nonetheless, the risk of treatment discontinuation due to adverse events was significantly lower in the OCR arms compared to INF β-1a (RR = 0.60, 95% CI, 0.39–0.93).
- Detailed values of P-scores for the treatment rankings regarding secondary efficacy and safety outcomes indicated that OCR and RTX performed best on increasing the odds of relapse-free events, OFA, IFNβ1a, and OCR on any reducing the risk of AE, and RTX on reducing the risk of discontinuation of treatments due to AEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present network meta-analysis showed that anti-CD20 mAbs have exhibited a more favorable benefit-to-risk profile than other included agents. Based on a frequentist approach, OCR had the highest P-score ranking in terms of reducing the ARR and SAEs, with no significant differences than other anti-CD20 mAbs regarding the RR profile. Although there was no evidence of statistical heterogeneity or inconsistency and no significant disagreement was reported between direct and indirect evidence, the confidence in the estimated outcomes from the network were low to moderate for active mAbs, a matter which was primarily attributable to methodological limitations and the small number of included trials. OCR and other anti-CD20 mAbs may represent a paradigm shift in the principles of targeting B cells in RRMS; however, further long-term safety results are warranted

Kommentare zum Review

- Transitivity was assessed via evaluating the distribution of potential effect modifiers across trials, (Salanti et al., 2014) including age, time since symptom onset, time since diagnosis, EDSS score, and the number of relapses in the past year
- Focusing on the study of Hauser (2008), although baseline characteristics of patients were balanced, the percentage of patients with gadolinium-enhancing lesions was

significantly lower in the active treatment group (RTX) than in the placebo group. This might indicate problems in the randomization process, which might have led to bias in the intervention effect estimate. Assessment of the transitivity assumption showed that the potential effect modifiers were similarly distributed across studies.

- Heterogeneity testing indicated that the I² value was consistently low for all the outcomes.
- The inconsistency with an assumed full design-by-treatment interaction was non-significant, indicating a lack of inconsistency.
- rates of dropouts over 48 weeks were relatively high in the active treatment arm (23.9%) and very high in the placebo arm (40%), and there was an imbalance in the causes of discontinuation due to AEs between the study arms
- financial conflicts of interest were reported in two trials, (Hauser et al., 2008; Kappos et al., 2011) and these conflicts might have caused serious concerns in allocation concealment in the study of Hauser et al. (2008) possibly to produce intervention groups which are imbalanced in favour of the active intervention.

Landmeyer NC et al., 2020 [4].

Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis

Fragestellung

To evaluate the differential effects of DMTs on cognitive test performance in relapsing-remitting MS (RRMS).

Methodik

Population:

- Adult relapsing-remitting MS (RRMS)

Intervention/Komparator:

- 1 DMT in a longitudinal design
- DMTs: β -interferon, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, cyclophosphamide, laquinimod, daclizumab, ocrelizumab, cladribine, azathioprine, rituximab, and ozanimod

Endpunkte:

- SDMT = Symbol Digits Modalities Test and "symbol digit modalities test"

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, and Cochrane databases were searched, looking at the period from inception date to July 30, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- To evaluate the quality of included studies, we rated all articles using a modified version of the Downs and Black checklist. This checklist assesses study quality regarding reporting, external validity, and internal validity with a maximum achievable score of 27.

Ergebnisse

Die Qualitätsbewertung der Studien anhand der Downs and Black checklist ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Only 14 of the 55 treatment samples were part of RCTs.
- For meta-analysis n=41 studies
- Twenty-five studies were related to platform therapies (mainly β -interferon [n = 17] and glatiramer acetate [n = 4]), whereas 22 studies were related to escalation therapies (mainly natalizumab [n = 14] and fingolimod [n = 6]). Reported data were mostly confined to the cognitive domain processing speed.

Charakteristika der Population:

- To summarize, the full sample (n = 7,131) had a mean age of 36.56 (± 4.33) years; a female proportion of 67.21% (± 11.09); a mean disease duration of 6.81 (± 3.36) years; and an average years of education of 12.47 (± 0.80).

Table 3 Demographics of the full patient sample included in the meta-analysis, split by type of treatment

	Full patient sample			Platform therapy only			Escalation therapy only		
	n = 7,131	41 studies	k = 52	n = 4,438	22 studies	k = 29	n = 2,693	22 studies	k = 23
	Mean	SD	k	Mean	SD	k	Mean	SD	k
Age, y	36.56	4.33	51	35.65	4.99	29	37.76	2.98	22
Female %	67.21	11.09	49	68.05	9.78	27	66.19	12.67	22
Education, y	12.47	0.80	13	13.02	0.63	5	12.12	0.72	8
Disease duration, y	6.81	3.36	47	5.64	3.46	25	8.13	2.75	22
EDSS score at baseline	2.66	0.88	51	2.30	0.57	29	3.13	0.99	22
Treatment duration, y	1.20	0.51	52	1.30	0.59	29	1.08	0.38	23

Abbreviations: EDSS = Expanded Disability Status Scale; k = number of treatment samples; n = number of patients.

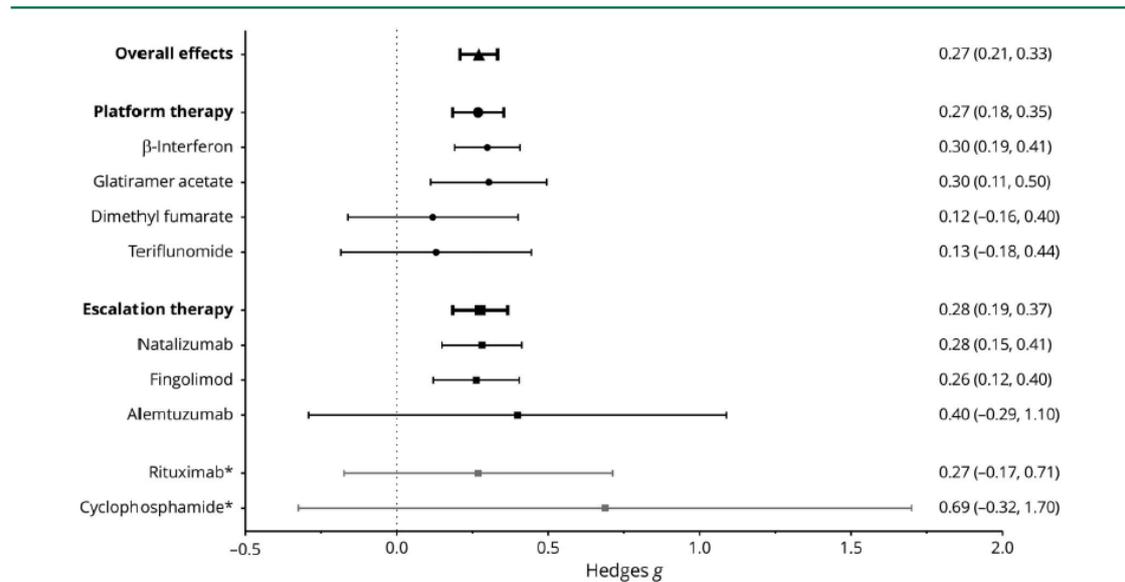
Qualität der Studien:

- The overall quality of the currently available studies is low

Studienergebnisse:

- A meta-analysis including 41 studies and 7,131 patients revealed a small to moderate positive effect on cognitive test performance of DMTs in general ($g = 0.27$, 95% confidence interval [CI] = [0.21–0.33]), but no statistically significant differences between platform ($g = 0.27$, 95% CI = [0.18–0.35]) and escalation therapies ($g = 0.28$, 95% CI = [0.19–0.37]) or between any single DMT and β -interferon.

Figure 2 Forest plot visualizing the mean effect sizes of longitudinal improvement of cognitive processing speed under different DMTs



Effect sizes are presented as Hedges g . Positive effect sizes indicate an improvement of cognitive performance between baseline and follow-up. Confidence intervals crossing the zero line indicate no significant effect of the respective treatment on cognition. Larger error bars (confidence intervals) reflect that only few samples and/or participants treated with the respective drug were included in the meta-analysis. One study further reported longitudinal data on daclizumab,¹⁵ which has been omitted here because the drug was withdrawn from the market. For an overview of all single-study and population effect sizes, see the OSF online repository; *third-line or unapproved therapy in some countries. DMT, disease-modifying treatment; OSF = Open Science Framework.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current meta-analysis reveals a robust, small to moderately sized positive effect of DMTs on longitudinal cognitive test performance in RRMS. This result underlines the current recommendation to treat all patients with RRMS with DMTs after initial diagnosis. Nevertheless, we found no superior effects of escalation therapies compared with platform therapies regarding longitudinal gains in cognitive performance. Therefore, the currently published body of evidence does not favor an escalation of treatment on the basis of cognitive test performance alone. Notably, longitudinal data on cognitive performance during treatment with several newer DMTs (ocrelizumab and cladribine) are missing so far, and the overall quality of the currently available studies is low.

Kommentare zum Review

- Publication bias: Inspection of the funnel plots and using the trim-and-fill method hinted toward several missing outcomes on the left side, indicating a potential publication bias by underreporting of null or negative test results in studies with small sample sizes.

Li H et al., 2020 [5].

Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

In the present study, we performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) to compare the efficacy and acceptability of DMTs in patients with relapsing-remitting MS

Methodik

Population:

- patients of any gender and age with RRMS

Intervention:

- DMT (interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate, mitoxantrone, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab and ocrelizumab.)

Komparator:

- Placebo or other DMT

Endpunkte:

- Our primary outcomes were efficacy (relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months) and acceptability (treatment discontinuation measured by the number of participants who withdrew due to adverse events over 24 months). The secondary outcome was the number of participants whose disability worsened over 24 months, defined as an increase of at least 1.5 points on the EDSS scale for participants with a baseline score of 0, of at least 1.0 point for participants with a baseline score of 1.0 or more, and of at least 0.5 point for participants with a baseline score of 5.5 or more, sustained for 3 or 6 months

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch) for randomized controlled trials (RCTs) published from the date of database inception to Oct 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-three studies reported between 1987 and 2018 with 14,096 participants were included in the analysis

Charakteristika der Population:

- All trials reported full clinical and demographic characteristics, and approximately 70% of the sample population was female (9911 of 14,096). The mean age of the participants ranged from 18 to 55. The mean EDSS of the participants ranged from 0 to 5.0. Nineteen (82.6%) studies were funded by pharmaceutical companies.

Studienergebnisse:

- relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months
 - Direct comparison: Alemtuzumab and ocrelizumab were superior to interferon beta-1a (Rebif), and IFN β -1b (Betaseron) was better than IFN β -1b (Avonex).
 - NMA: comparison between drugs, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were more effective than the other drugs were (RRs ranging between 0.56 and 0.79), fingolimod (RRs ranging between 0.65 and 0.73), and peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate (RRs ranging between 0.72 and 0.81). Teriflunomide, glatiramer acetate, IFN β -1a (Rebif), IFN β -1b (Betaseron) and IFN β -1a (Avonex) were among the least efficacious drugs (RRs ranging between 1.23 and 1.79). Mitoxantrone was more effective than teriflunomide (7 mg) and IFN β -1a (Avonex) (RRs ranging between 0.54 and 0.56).
- number of participants whose disability worsened over 24 months
 - Direct comparison: For sustained accumulation of disability (3 months), alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN β -1a (Rebif). For sustained accumulation of disability (6 months), alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN β -1a (Rebif); IFN β -1b (Betaseron) was statistically better than IFN β -1a (Avonex).
 - NMA: In terms of sustained (3-month) disability progression, most of the DMTs were better than placebo was, except teriflunomide (7 mg), IFN β -1b (Avonex), glatiramer acetate and IFN β -1b (Betaseron). Alemtuzumab and ocrelizumab were better than other DMTs, apart from natalizumab and dimethyl fumarate. Natalizumab was better than glatiramer acetate and IFN β -1b (Betaseron). No usable data were available for mitoxantrone.
- Acceptability (treatment discontinuation)
 - Direct comparison: For acceptability, IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Rebif), peginterferon beta-1a, dimethyl fumarate and glatiramer acetate were not as well tolerated as placebo; IFN β -1a (Rebif) was not as well tolerated as alemtuzumab.
 - NMA: Glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN β -1a (Rebif) were worse than placebo (RRs ranging between 2.44 and 3.49). Fingolimod and IFN β -1a (Avonex) had significantly lower discontinuation than glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN β -1a (Rebif) (RRs ranging between 2.70 and 3.90). IFN β -1a (Rebif) was worse than alemtuzumab (RR 2.67).
- Safety (SAE)
 - For safety outcomes, there was no statistical significance between DMTs and placebo.
- SUCRA

- The cluster rank plot (Fig. 2) shows that alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab and fingolimod are the regimens associated with not only the lowest risks of relapse rate but also the treatment discontinuation due to adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review and network meta-analysis provide evidence-based hierarchies for the efficacy and acceptability of DMTs for RRMS, overcoming the major limitation of conventional pairwise meta-analyses. The results suggest that all DMTs were superior to placebo in reducing the relapse rate during the 2 years of follow-up, which corresponds to the pairwise meta-analyses. As to the comparison between drugs, three monoclonal antibodies, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were significantly better than other drugs; next was fingolimod, followed by peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate. The traditional first-line drugs (β -interferons and glatiramer acetate) had few advantages in efficacy. Through the results of the NMA, we suggest that DMTs can be divided into three broad classes: drug of low efficacy, including β -interferons, glatiramer acetate and teriflunomide; drugs of moderate efficacy, including fingolimod, peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate; and drugs of high efficacy, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab. Although mitoxantrone ranked high in the SUCRA, the sample size of the related trial was too small and more research is needed to confirm its efficacy.

Kommentare zum Review

- according to the GRADE framework, the quality of some comparisons was assessed as low or very low, which largely restricts the interpretation of these results
- results of the review are limited to the first 2 years of follow-up
- there exist heterogeneities in the participants of the network meta-analyses (included studies between 1987 and 2018, the time span is too long; the diagnostic criteria for MS have been updated several times; differences between the participants)

Lucchetta R et al., 2018 [6].

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:

- 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-naive participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naive 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.

Kommentare zum Review

- Transitivität nicht beurteilbar

Xu X et al., 2018 [9].

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).

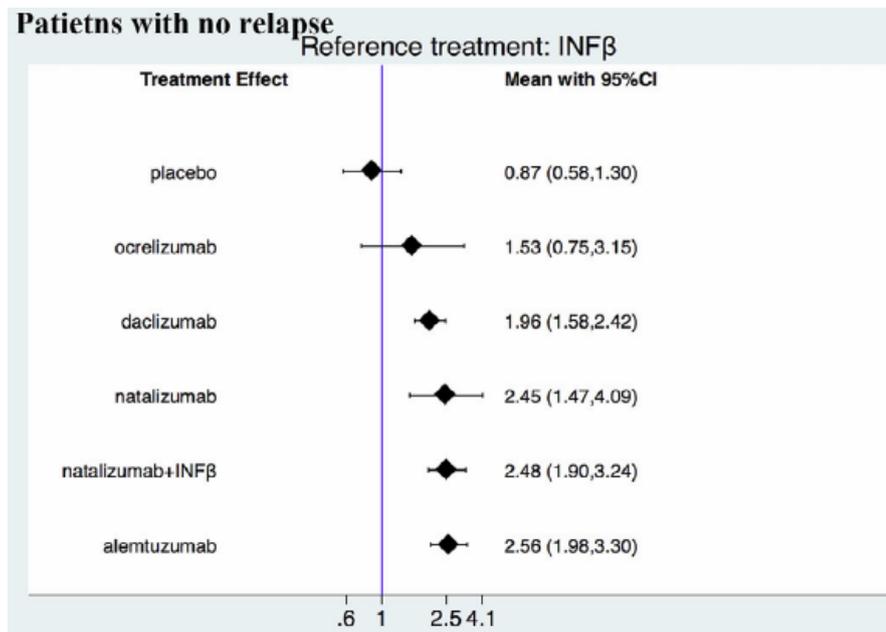
The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF β -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF β -1a, and placebo.

- 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.

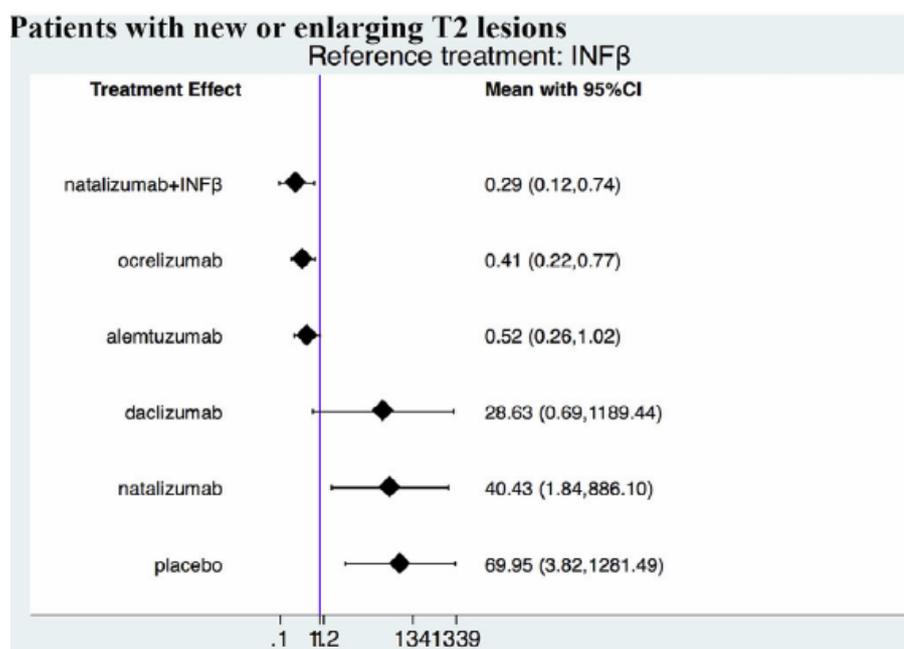
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF β -1a were largely due to hospitalizations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

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INFB-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.

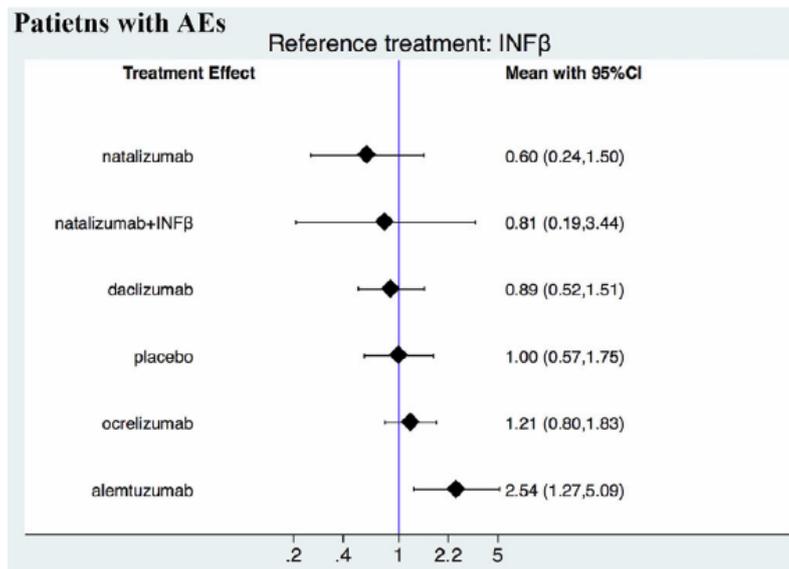
- Secondary outcomes:
 - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INFB-1a or placebo



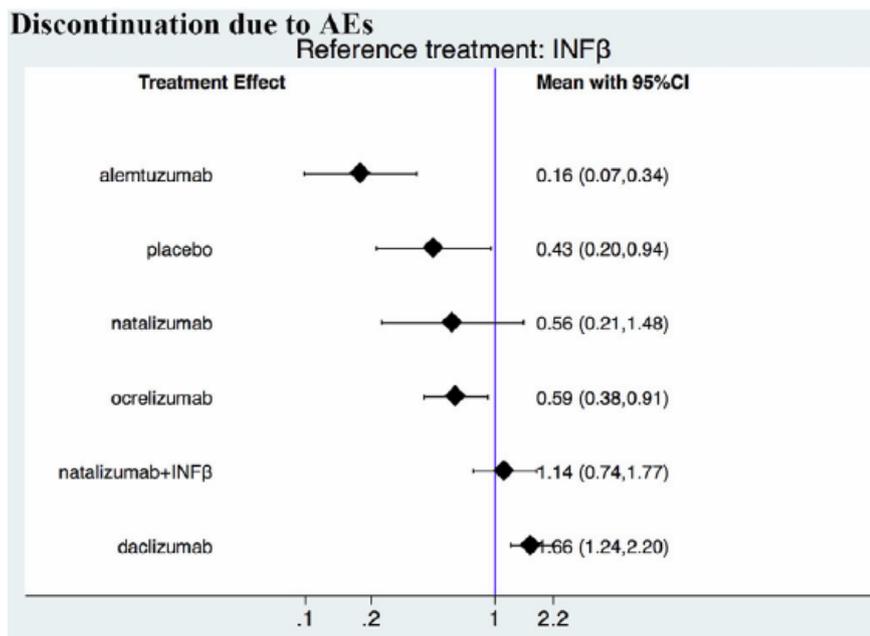
- Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INFB-1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).



- 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]).



- Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34). 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 INF β -1a. Natalizumab plus INF β -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.

3.3 Leitlinien

Hemmer B et al., 2021 [3] und Leitlinienreport [2].

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; siehe unten s2k Leitlinie
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; gültig bis: 17. Februar 2022 (Aktualisierung erfolgt mindestens einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im Dezember 2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS wurden berücksichtigt.
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen Leitlinie ECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht. Dieses Vorgehen war insbesondere für das Kapitel D „Symptombezogene Therapie“ notwendig.

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
 - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
 - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
 - Offene Empfehlung: „Kann“
 - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
 - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmfregelwerk.html>.

Sonstige methodische Hinweise

Vollständig überarbeitet: 17. Februar 2021 Gültig bis: 17. Februar 2022

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

A.2. MS-Schubtherapie

A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Wahl des GKS-Präparats

- Empfehlung A4 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) **soll** in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hoch dosierte GKS-Behandlung.
- Empfehlung A5 (Konsens): Eine GKS-Therapie **sollte** möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden.

Hintergrund:

Die Behandlung des MS-Schubs mit Methylprednisolon (MP) gilt als etablierter Therapiestandard (Grauer et al. 2001; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group 2008),

auch wenn hierfür nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen (siehe Tabelle A1). In einem Cochrane-Review wurden randomisierte und doppelblinde kontrollierte Studien mit Glukokortikosteroiden (GKS) oder ACTH gegen Plazebo bei akuten MS-Schüben, die bis 2013 publiziert wurden, verglichen (Citerro et al. 2013). Demnach wurden zwischen 1961 und 1998 sechs Studien durchgeführt, in denen insgesamt 377 Patienten (199 GKS, 178 Plazebo) randomisiert wurden. In vier Studien wurde Methylprednisolon (MP) (140 Patienten) und in zwei Studien ACTH (237 Patienten) untersucht. MP und ACTH wirkten sich günstig auf eine Besserung von Schüben innerhalb der ersten fünf Behandlungswochen aus. Nicht belegt werden konnte, dass neue Schübe oder eine Zunahme der Langzeitbehinderung verhindert werden. Indirekte Vergleiche fanden eine bessere Wirkung von MP als ACTH. Der Abstand (weniger oder mehr als zwei Wochen) zwischen Schubbeginn und Randomisierung war nicht prädiktiv für das Ansprechen.

Methylprednisolon hat den Vorteil einer geringeren mineralokortikoiden Wirkung bei höherer Rezeptoraffinität und besserer Liquorgängigkeit als Prednisolon (Übersicht in Grauer et al. 2001).

Der am meisten in Studien (s. Tabelle A1) verwendete GKS-Wirkstoff war Methylprednisolon, vergleichende Studien zu verschiedenen Wirkstoffen bei der Therapie von Schüben existieren nicht.

Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie

- Empfehlung A10 (Konsens): Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen **soll** eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen.
- Empfehlung A11 (starker Konsens): Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg/d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome **kann** alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

A.2.2.2 Plasmapherese/Immunadsorption

- Empfehlung A12 (Konsens): Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen nach Abschluss der GKS-Pulstherapie oder bei unter GKS-Therapie progressiven besonders schweren Schüben **sollte** eine PE bzw. IA durchgeführt werden. Die Entscheidung soll individuell nach Verfügbarkeit und individuellen Patientenfaktoren getroffen werden. Pathophysiologisch orientiert sollte eine PE/IA in den ersten sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn erfolgen, für den bestmöglichen Zeitraum existiert jedoch keine Evidenz. Eine PE/IA soll in darauf spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden, sie bedarf einer Aufklärung des Patienten in schriftlicher Form.
- Empfehlung A13 (starker Konsens): Eine PE- oder IA-Behandlung **kann** bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden, insbesondere wenn die individuelle Situation des Patienten eine ultrahoch dosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht oder der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine PE/IA angesprochen hat.

Hintergrund: Als Therapieeskalation einer auf GKS nicht ausreichend ansprechenden Schubsymptomatik hat sich die Apherese-Therapie mittels Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) etabliert, ohne dass solide kontrollierte Studiendaten vorliegen. Zu deren Wirksamkeit existieren vor allem retrospektive Kohortenstudien. Die publizierten Ansprechraten von bis zu > 70 % (Trebst et al. 2009; Ehler et al. 2015) müssen aufgrund

fehlender kontrollierter Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Die bisher publizierten Klasse-I-Evidenz-Studien sind wegen der nur geringen Patientenzahlen mit zum Teil heterogenen Krankheitsbildern sowie der Begleittherapien nur wenig aussagefähig (Weiner et al. 1989; Weinshenker et al. 1999).

Referenzen aus Leitlinie:

- 1 Beck R W, Cleary P A, Anderson M M Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*, 1992. 326:581-588.
- 2 Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*, 1998. 50:1833-1836.
- 3 Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*, 2014. 20:717-725.
- 4 Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386:974-981.
- 5 Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2018. 75(6):690-696.
- 6 Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-532.

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

- Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:
 - **Wirksamkeitskategorie 1** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien), Glatirameramide, Teriflunomid
 - **Wirksamkeitskategorie 2** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, Fingolimod, Ozanimod
 - **Wirksamkeitskategorie 3** (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab3), Natalizumab
- Empfehlung A19 (Konsens): **Mitoxantron** **soll** wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden. **Azathioprin**, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, **sollte** ebenfalls wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia gravis). Intravenöse **Immunglobuline** (ivlg) **sollen** bei Patienten nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS angewendet werden.

Hintergrund: Diese Einteilung dient als praktische Hilfestellung und reflektiert die Erfahrung der Autoren. Es gibt keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen allen Präparaten, und nicht alle Studien unterstützen diese Einteilung. In der Regel ist die Rate schwerer Nebenwirkungen bei Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 niedriger als bei Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3. Dies trifft allerdings nicht unbedingt auch für die Verträglichkeit im Alltag zu, die für Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 durchaus schlechter sein kann als für Substanzen anderer Gruppen.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen zur Verfügung stehenden Alternativen können außerdem einzelne Immuntherapeutika aufgrund einer aus der heutigen Sicht

unzureichenden Studienqualität und/oder besonderer Sicherheitsrisiken generell als Reservepräparate bezeichnet oder als nicht wirksam eingeordnet werden:

A.3.2.4 Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS) (s. Abbildung A2)

Therapiebeginn

- Empfehlung A23 (Konsens): Die Immuntherapie der RRMS **sollte** sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten.
- Empfehlung A24 (Konsens): Unbehandelten Patienten mit RRMS **soll** eine Immuntherapie angeboten werden, wenn
 - mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
 - MRT-Aktivitätin einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.
- Empfehlung A25 (Konsens): Wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, insbesondere für Beta-Interferone und Glatirameroide, **sollten** zu Beginn in der Regel Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.
- Empfehlung A26 (starker Konsens): Die Wahl des Medikaments in der Wirkstoffkategorie 1 **soll** sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten des Patienten richten.

Hintergrund: In der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz.

- Empfehlung A27 (Konsens): Teriflunomid **sollte** wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

In Anlehnung an die Ergebnisse der 2018ECTRIMS Focused Workshop Group zum Thema aggressiv verlaufende MS (Iacobaeus et al. 2020) schlägt die Leitliniengruppe folgende Kriterien vor:

- Statement A28 (Konsens): Bei therapienaiven Patienten ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen:
 - wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
 - bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder
 - bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei7 Jahren oder ≥ 2 im ersten7 Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
 - bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten7 Jahr und/oder
 - bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten7 Krankheitsjahr

Hintergrund: Bei Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf bzw. Patienten mit hohem Risiko für eine Behinderungsprogression wird eine frühzeitige hocheffektive Therapie gefordert – eindeutige Kriterien für die Feststellung eines aggressiven Verlaufes liegen jedoch bis heute nicht vor (Arrambide et al. 2020; Iacobaeus et al. 2020).

Für diese wahrscheinlich hochaktiven Patienten gilt:

- Empfehlung A29 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (Fingolimod, Cladribin, Ozanimod) oder 3 (Natalizumab, CD20-

Antikörper) **soll** therapienaiven Patienten angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.

Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

- Empfehlung A33 (Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, **soll**, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 patientenspezifische individuelle Aspekte (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon **sollte** nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.

Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

- Empfehlung A35 (Konsens): Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 **soll** in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Hintergrund: Bei allen Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 2 sind hinsichtlich der Verhütung bzw. der Familienplanung besondere Sicherheitsaspekte zu beachten. Zudem besteht nach Einnahme von Cladribin eine deutlich längere biologische Wirksamkeit, als durch die transiente Lymphopenie dokumentiert werden kann. Dies bringt den Vorteil der kurzen Therapieperioden, jedoch auch den Nachteil einer fehlenden Reversibilität mit sich, welche bei Auftreten erneuter Krankheitsaktivität oder ungeplanter Schwangerschaft problematisch sein kann. Weiterhin sind Umstellungsszenarien und Konzepte für Anschlusstherapien bisher nur begrenzt untersucht.

Die S1P-Rezeptor-Modulatoren haben dagegen eine kurze pharmakologische Halbwertszeit. Als Nachteil ist aber – mutmaßlich als Klasseneffekt – die Gefahr einer überschießenden Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu nennen, was für eine etwaig erforderliche Therapieumstellung gleichermaßen problematisch sein kann.

- Empfehlung A36 (starker Konsens): Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 **soll** vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.
- Empfehlung A37 (starker Konsens): Bei JCV-Antikörper-seronegativen Patienten **soll** bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab oder Rituximab^{off-label}) erfolgen.

Hintergrund: Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab. Die Therapie mit CD20-Antikörpern birgt v. a. das Risiko infektiöser Komplikationen, insbesondere bei therapie-assoziiierter Hypogammaglobulinämie. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PML ist für MS-Patienten unter Therapie mit CD20-Antikörpern bisher jedoch nicht bekannt. Bei Natalizumab ist im Falle eines Absetzens bei Therapieumstellung zusätzlich eine mögliche überschießende Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu bedenken.

- Empfehlung A40 (Konsens): Unter Therapie mit Natalizumab **soll** nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz

erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten **soll** dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ **kann** eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, **sollen** die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

- Empfehlung A41 (Konsens): Eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, **sollte** nicht erfolgen, da die Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas und das PML-Risiko sich noch in Untersuchung befinden und aktuell hierzu keine Zulassung besteht. Die Therapieumstellungsoptionen sollen mit dem Patienten unter den in den vorgenannten Empfehlungen genannten Aspekten diskutiert werden.

Hintergrund: Je nach Studie zeigen pro Jahr ca. 10 % aller JCV-Antikörper-negativen Patienten unter Natalizumab eine Serokonversion (Schwab et al. 2018) und damit ein stark ansteigendes PML-Risiko.

- Empfehlung A42 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, **sollten** CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab^{off-label}) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.
- Empfehlung A43: Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 1,5$) **soll** Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 0,9$, $< 1,5$) **sollte** Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem Index von $< 0,9$ **kann** eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist (Konsens).

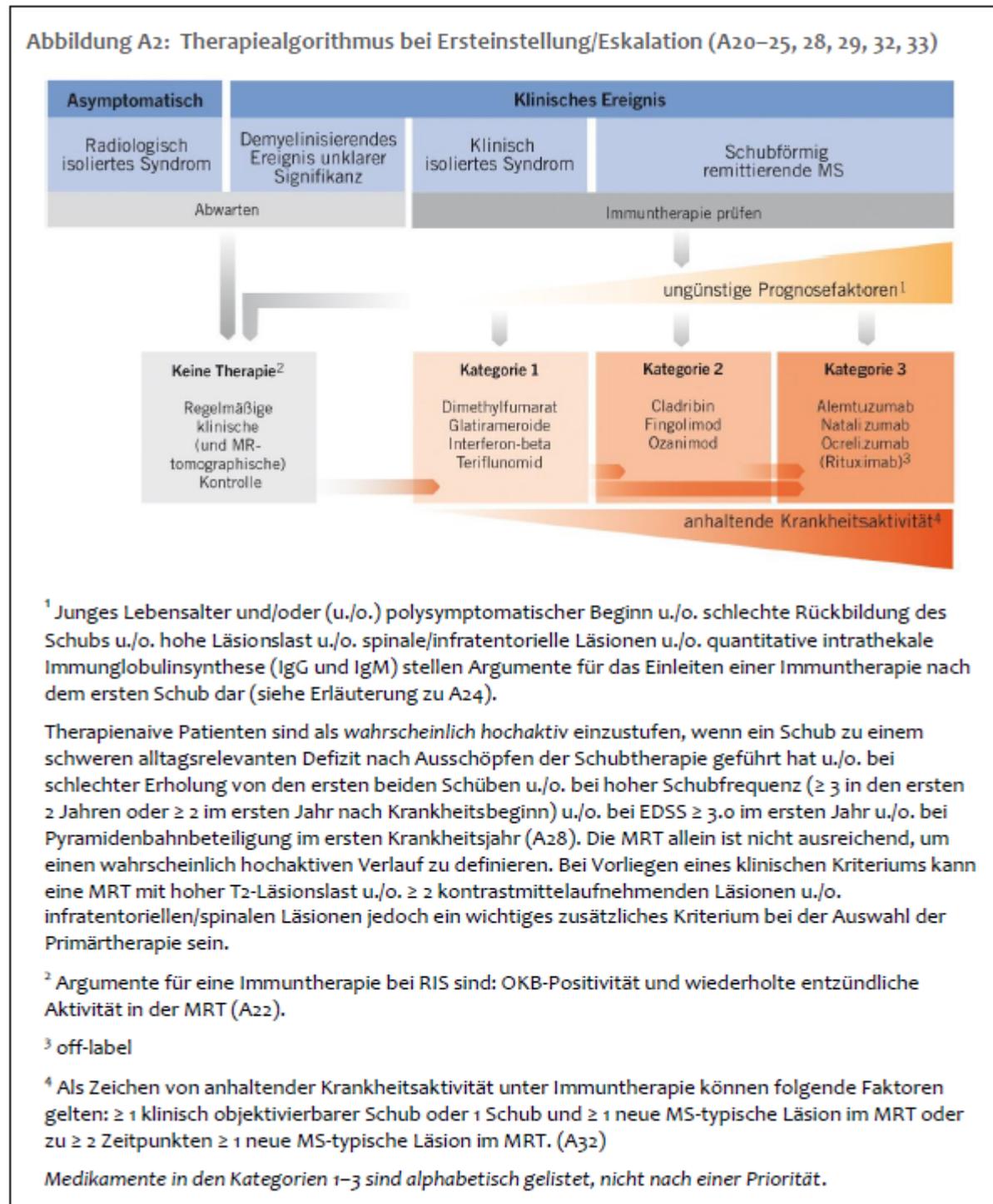
Hintergrund: Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab (Hauser et al. 2020; Wolinsky et al. 2020; Chisari et al. 2021) deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper-positiven Patienten hin.

- Empfehlung A44 (starker Konsens): In der Wirksamkeitskategorie 3 **sollte** Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.
- Empfehlung A45 (starker Konsens): Alemtuzumab **soll** wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem Medikament verfügen, die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und das Langzeitmonitoring sicherstellen können.

Hintergrund: Alemtuzumab stellt erhebliche Anforderungen an das Monitoring während der Therapie und in den mindestens vier Jahren nach der letzten Verabreichung. Unter oder unmittelbar nach der Gabe von Alemtuzumab wurden vermehrt zerebrovaskuläre Komplikationen beobachtet. Außerdem treten unter und nach der Behandlung häufig sekundäre Autoimmunerkrankungen und opportunistische Infektionen auf. Diese Nebenwirkungen können durch Prophylaxe (z. B. Aciclovir) z. T. vermieden oder bei frühzeitigem Erkennen effizient behandelt werden, weshalb regelmäßige klinische, bildgebende und Laborkontrollen unverzichtbar sind.

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

- Empfehlung A46 (Konsens): Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.



Referenzen aus Leitlinie:

Beta-Interferone

1. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
2. Ebers G C et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(8):907-12.
3. Goodin, D S et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
4. Jacobs, L D et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
5. Rudick R A et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1997. 49(2):358-63.
6. Bermel R A et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind Plazebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001. 56(12):1628-36. Erratum in: *Neurology*, 2001. 57(6):1146.
9. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2006. 67(6):944-53.
10. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-07.
24. Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65

Glatiramerotide

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009
5. O'Connor P et al. 250 μ g or 500 μ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:
10. Wolinsky J S et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.
11. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*,

Dimethylfumarat

1. Kappos L et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, Plazebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
2. Fox R J et al. Plazebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.

3. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.

4. Naismith R T et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1729-39.

5. Naismith R T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS*

Teriflunomid

1. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.

2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.

4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014. 20(6):705-16.

5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis

S1P-Modulatoren

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006. 355(11):1124-40.

2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.

3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.

4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15

7. Selmaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.

Cladribin

1. Giovannoni G et al. A Placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):416

Natalizumab

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.

2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, Placebo-controlled study. *Neurology*, 2009. 72:806-12.

3. Polman et al. A randomized, Placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:899-910.

4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.

Ocrelizumab und andere anti-CD20 Antikörper

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.

2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. 66(4):460-71.

3. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, Placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 378(9805):1779-87.

5. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.

7. Granqvist M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.

8. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014. 82(7):573-81.

9. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90(20):e1805-e1814.

10. Hauser S L al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020. 383(6):546-57.

Alemtuzumab

1. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 359(17):1786-801.

2. Cohen J A et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1819-28.

3. Coles A J et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1829-39.

4. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol, 2017. 16(4):271-81.

Weitere Referenzen aus Leitlinie:

Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Mult Scler, 2020. 26(9):1045-63.

Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. J Neurol, 2021. Jan 8:1-25 [Epub ahead of print].

Hauser S L, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020a. 383(6):546-57.

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. Neurology, 2017. 88(12):1197-205.

Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Mult Scler. 2020 Jun 12;26(9):1031-44.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19(12):998-1009.

Montalban X et al., 2018 [7].

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.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; unklar, keine Angaben auch zu Beteiligung von PatV
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt aber kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Die zugrundeliegende Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt und kann in GRADE Tables nachgeprüft werden;
- Update soll nach 5 Jahren erscheinen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Central, Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO inception to December 2015

LoE/GoR

- 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.
- *Therapeutic intervention.* For questions about the effectiveness of interventions, the GRADE approach was used to assess the quality of evidence for each outcome³⁵ taking into account the following items: study design, risk of bias, inconsistency, indirectness and imprecision. GRADE evidence profiles, including both the quality of the evidence and the results of the evidence synthesis for each 'critical and important' outcome, were created using GRADEprofiler (GRADEpro) software (Version 3.6).

Questions and Recommendations:

Review question 1: In patients with CIS (regardless of whether they fulfil the criteria of definite MS) what is the benefit of starting treatment with a DMD compared to no treatment?

Review question 2. In patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

Und

Review question 3: In patients with primary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment?

- R1. The entire spectrum of DMDs should be prescribed only in centres with adequate infrastructure to provide:
 - proper monitoring of patients;
 - Comprehensive assessment;
 - Detection of side effects and capacity to address them promptly.(consensus statement)
- R2. Offer interferon or glatiramer acetate to patients with CIS and an abnormal MRI with lesions suggestive of MS who do not fulfil criteria for MS. (strong)
- R3. 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)
- R4. 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:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Disease severity/activity;
 - Drug safety profile;
 - Accessibility of the drug.

(consensus statement)

Hintergrund: A total of 33 RCTs met the eligibility criteria for question number two, and of these, 28 RCTs included patients with relapsing–remitting forms of MS (some of which included patients with and without progression) and 5 RCTs were restricted to patients with secondary- progressive MS.

RRMS. The trials on RRMS comprised 16 placebocontrolled trials, including interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, cladribine and daclizumab, and 12 head-to-head trials involving many of these agents and including alemtuzumab and ocrelizumab.[...]

All the evaluated drugs showed a significant treatment effect compared with placebo.

- R5. 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)
- R6. 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)
- R7. Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)
- R8. Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)
- R9. Always consult the Summary of Product Characteristics (SPC) for dosage, special warnings and precautions for use, contraindications and monitoring of side effects and potential harms. (consensus statement)

Review question 4. In patients with relapsing MS treated with DMDs, does the presence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6 months/12 months) predict an increased risk of future disability?

Review question 5. In MS patients treated with DMDs, should a follow-up MRI be performed in a pre-specified time scheme to monitor treatment response and safety?

Review question 6. In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and with 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?

- R14. 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)
- R15. When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Drug safety profile;
 - Disease severity/activity.

(consensus statement)

- **Hintergrund:** Three of the studies were RCTs; ^{85,112,113} five were retrospective cohorts,^{114–118} and one was prospective cohort.¹¹⁹ All analysed studies were consistent in showing a benefit in switching to alemtuzumab, fingolimod or natalizumab compared with interferon or glatiramer acetate, depending on specific study comparators.

Review question 7. In patients with relapsing MS who stop taking a highly efficacious drug, is there a risk of return and/or rebound of their disease activity (increased risk of relapses, disability progression and/or MRI activity)?

Review question 8. In patients with relapsing MS who stop taking a highly efficacious drug, what is the benefit of further treatment?

Review question 9. In patients with relapsing MS treated with DMDs that remain stable over a long timen period, what is the benefit of continuing treatment compared to stopping?

Review question 10. In women with MS treated with DMDs who wish to become pregnant or who have an unplanned pregnancy, what should the therapeutic approach be?

Referenzen aus Leitlinien

49. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657–665.m
50. Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4): 773–783.
51. Interferon beta-1b is effective in relapsingremitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.
52. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.
53. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.
54. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628–1636.
55. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1025–1035.
56. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6): 944–953.
57. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(8):907–912.
58. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.
59. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
60. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705–713.
61. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6(4): 255–266.
62. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–256.
63. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303.
64. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Longterm safety and efficacy of teriflunomide: nineyear follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86(10): 920–930.
65. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.

66. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE. A randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23: 253–265.
67. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–556.
68. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
69. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Longterm effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84(15): 1582–1591.
70. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
71. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9884): 2167–2175.
72. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): A multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(5): 472–481.
73. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebocontrolled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 416–426.
74. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976–1983.
75. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 418–424.
76. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): A multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–914.
77. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.
78. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705–716.
79. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402–415.
80. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsingremitting multiple sclerosis: A randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–529.
81. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 468–475.
82. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1418–1428.
83. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828.
84. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.
85. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.
86. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221–234.
112. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.
113. Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable

therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 607–619.

114. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

115. Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

116. He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.

117. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

118. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

119. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing

Rae-Grant A et al., 2018 [8].

American Academy of Neurology (AAN)

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Patientenbeteiligung
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

LoE

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).

Rules for determining confidence in evidence

- Modal modifiers used to indicate the final confidence in evidence in the conclusions
 - High confidence: highly likely or highly probable
 - Moderate confidence: likely or probable
 - Low confidence: possibly
 - Very low confidence: insufficient evidence
- Initial rating of confidence in the evidence for each intervention outcome pair
 - High: requires 2 or more Class I studies
 - Moderate: requires 1 Class I study or 2 or more Class II studies
 - Low: requires 1 Class II study or 2 or more Class III studies
 - Very low: requires only 1 Class III study or 1 or more Class IV studies
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels
 - Consistency
 - Precision
 - Directness
 - Publication bias
 - Biological plausibility

- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels or upgrading confidence by 1 level
 - Magnitude of effect
 - Dose response relationship
 - Direction of bias

GoR

- Level A: Must
- Level B: Should
- Level C: May
- Level U: No recommendation supported

Recommendations

Starting therapy

- Clinicians should counsel people with newly diagnosed MS about specific treatment options with DMT at a dedicated treatment visit (Level B).
- Clinicians should offer DMTs to people with relapsing forms of MS with recent clinical relapses or MRI activity (Level B).

Hintergrund: Multiple studies of DMTs in people with relapsing forms of MS who have had recent relapses or MRI activity or both have shown benefit of DMT in terms of reducing relapses and reducing MRI activity. This includes people with a single clinical episode who meet 2010 International Criteria for MS. ^{e117,e131}

- Because of the high frequency of severe AEs, clinicians should not prescribe mitoxantrone to people with MS unless the potential therapeutic benefits greatly outweigh the risks (Level B).*

*Level A recommendations cannot be based on related evidence alone. Recommendation downgraded to Level B.

Hintergrund: Post approval of mitoxantrone, new evidence has shown a high risk of cardiomyopathy, ovarian failure, male infertility, chromosomal aberrations, and promyelocytic leukemia^{e146–e149} associated with mitoxantrone use. Other effective medications with lower risk, which were unavailable at the time of FDA approval of mitoxantrone, are now available for treating MS.

- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).

Hintergrund: MS is a heterogeneous disease and is characterized by highly variable degrees of disease activity in the relapsing phase and by varying rates of worsening during the progressive phases.^{e150,e151} Definitions of highly active MS vary and can include measures of relapsing activity and MRI markers of disease activity, such as numbers of gadolinium-enhanced lesions.^{e152,e153} Subgroup analyses from phase III

pivotal trials of alemtuzumab, fingolimod, and natalizumab showed a reduction in relapses and MRI measures in people with MS with highly active disease.^{e154–e156} Compared with interferon beta therapy, treatment with these therapies resulted in more favorable outcomes in the subgroup of people with MS with highly active disease.^{e33,e34,e51,e83} However, the risks and benefits of each treatment strategy need to be considered on a patient-by-patient basis.

- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians may initiate natalizumab treatment in people with MS with positive anti-JCV antibody indexes above 0.9 only when there is a reasonable chance of benefit compared with the low but serious risk of PML (Level C).

Hintergrund: People with MS with a positive JCV antibody test have a higher risk of developing PML while using natalizumab, particularly people with MS who have been treated for more than 2 years or have had prior immunosuppressive treatment. There are now other highly effective treatments that may be used that have not been shown to have a similar PML risk.[...]

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).

In people with RRMS, are DMTs superior to placebo or other DMTs in preventing disease progression as measured by in-study disease progression measures?

- The following DMTs are more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): daclizumab HYP, dimethyl fumarate, fingolimod, IFN- β -1a 30 μ g IM weekly, IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly, mitoxantrone, natalizumab, pegylated IFN, and teriflunomide.
- The following DMTs are more effective than other DMTs in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): alemtuzumab (vs IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly) and ocrelizumab (vs IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly).
- Cladribine is probably more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (moderate confidence).
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (low confidence): glatiramer acetate and pulsed corticosteroids added to IFN- β -1a IM once weekly
- Fingolimod is possibly no more effective than IFN- β -1a IM weekly in reducing the risk of disability progression over 1 year (low confidence).

- IFN- β -1a is possibly no more effective than glatiramer acetate in reducing the risk of disability progression over 3 years (low confidence).

In people with RRMS who experience disease activity while on a DMT, is changing to a different DMT superior to continuing the present DMT in terms of relapse rate and MRI detected T2 or gadolinium-enhanced lesion activity?

- For individuals with RRMS who experienced a relapse on IFN- β or glatiramer acetate, alemtuzumab is more effective than IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times per week in reducing the ARR, the relapse risk, disability progression, and risk of new or enlarging T2 lesions over 2 years (high confidence).
- In individuals with RRMS who experience 1 or more relapses in the preceding 12 months on IFN- β , adding natalizumab is more effective than adding placebo in decreasing the risk of relapse over 2 years, the ARR, the risk of disability progression over 2 years, and the risk of new or enlarging T2 lesions at 1 year (high confidence).
- In individuals with RRMS who experienced one or more relapses in the preceding 12 months on glatiramer acetate, there is insufficient evidence to determine the efficacy of natalizumab added to glatiramer acetate compared with placebo added to glatiramer acetate in decreasing the risk of relapse at 6 months (very low confidence).
- Natalizumab added to glatiramer acetate is probably more effective than placebo added to glatiramer acetate in decreasing the cumulative number of new or enlarging T2 lesions at 6 months (moderate confidence).
- Note that natalizumab is not presently approved/ recommended as an add-on therapy to other DMTs owing to potential safety concerns associated with combined use of this medication.

Referenzen aus Leitlinien:

e33. Cohen J, Coles AJ, Arnold DL, et al.; CARE-MS I Investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–1828.

e34. Coles A, Twyman CL, Arnold DL, et al.; the CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–1839.

e51. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; on behalf of the TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–415.

e83. Rudick R, Stuart WH, Calabresi PA, et al.; for the SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–923. e117. Miller A, Wolinsky JS, Kappos L, et al.; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977–986. Referenzen

e131. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33–41.

e146. Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009;15:505–508.

e147. Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler* 2015;21:642–645.

e148. Fleischer V, Salmen A, Kollar S, et al. Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a German cohort of 639 multiple sclerosis patients. *J Clin Neurol* 2014;10:289–295.

e149. Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011;17:867–875.

e152. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al.; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405–415.

e153. Agency EM. Assessment report. Gilenya. International non-proprietary name: fingolimod. London, UK; 2014

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of12, December 2021) am 22.12.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(((((ms[ti]) OR rms[ti]) OR rrms[ti]) OR spms[ti]) OR ppms[ti])
4	multiple scleros*[tiab]
5	#2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR

#	Suchfrage
	publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.01.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH.** The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep* 2021;11:103-111.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030-050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGm_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030-050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
4. **Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, et al.** Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94(22):e2373-e2383.
5. **Li H, Hu F, Zhang Y, Li K.** Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020;267(12):3489-3498.
6. **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.
7. **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. *Eur J Neurol* 2018;25(2):215-237.
8. **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: 04.01.2022]. URL: https://cdn-links.lww.com/permalink/wnl/a/wnl_2018_04_19_raegrant_neurology2017835181r1_sdc3.pdf.
9. **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.
10. **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>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>