



# Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Ponesimod

Vom 2. Dezember 2021

## Inhalt

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>   | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage.....   | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung.....  | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung.....  | 14        |
| 4.        | Verfahrensablauf.....  | 14        |
| 5.        | Beschluss .....  | 16        |
| 6.        | Anhang .....   | 21        |
| 6.1       | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....  | 21        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren .....</b>   | <b>25</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....   | 25        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung.....  | 25        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 25        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....  | 25        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>                   | <b>26</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....   | 27        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung.....  | 31        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....  | 33        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung..... | 33        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....  | 35        |
| 5.1       | Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH .....   | 35        |
| 5.2       | Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....  | 49        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 5.3       | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....  | 57         |
| 5.4       | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....                            | 70         |
| 5.5       | Stellungnahme der Biogen GmbH.....   | 77         |
| 5.6       | Stellungnahme der Roche Pharma AG.....   | 89         |
| 5.7       | Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....                       | 94         |
| 5.8       | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....            | 99         |
| 5.9       | Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose e.V<br>126 |            |
| 5.10      | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....        | 133        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen.....</b>  | <b>137</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....   | 137        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                   | 153        |

## **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.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 vorgetragene 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 Methoden<sup>1</sup> 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 02.12.2021):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientenpopulation b) wie folgt bestimmt:

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>2</sup>.

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2 Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i.d.R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab sind u.a. für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zugelassen. Leitlinien empfehlen den Einsatz dieser hochaktiven Wirkstoffe bei Erwachsenen, die trotz einer Vorbehandlung mit Interferonen oder Glatirameracetat einen hochaktiven Krankheitsverlauf zeigen. Bei diesen Patienten stellen die Wirkstoffe Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar und werden daher für Erwachsene mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Therapiehinweise zu Natalizumab und Alemtuzumab sind zu berücksichtigen. Insbesondere für Alemtuzumab ist zu beachten, dass entsprechend der Fachinformation nur ein restriktiver Einsatz möglich ist und nicht regelhaft für alle Patienten infrage kommt.

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

Die Zulassung und Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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:

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für vorbehandelte Erwachsene mit hochaktiver Erkrankung keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **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 Patientengruppen unterschieden:

- 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.
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

##### Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt 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.

Im Vergleich zu den Angaben im Beschluss zu Ocrelizumab im gleichen Indikationsgebiet (schubförmige Multiple Sklerose) aus dem Jahr 2018<sup>3</sup> 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.

---

<sup>3</sup> 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: 10. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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: 15. November 2021).

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.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist auf zwei bis vier Zyklen begrenzt.

Nach 2 Jahren sollte gemäß Fachinformation eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde.

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 b)         |  |   |                                     |   |
| Alemtuzumab                    | 1. Jahr:<br>5 aufeinanderfolgende Tage                       | 1   | 5                                   | 5   |
|                                | 2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr):<br>3 aufeinanderfolgende Tage | 1   | 3                                   | 3   |
| Fingolimod                     | kontinuierlich, 1 x täglich                                  | 365   | 1                                   | 365   |
| Natalizumab                    | 1 x alle 28 Tage   | 13  | 1                                   | 13  |

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 b)         |                      |  |   |   |   |
| Alemtuzumab                    | 12 mg                | 12 mg  | 1 x 12 mg                                 | 1.Jahr:<br>5                                  | 1.Jahr:<br>5 x 12 mg                              |
|                                |                      |  |   | 2. Jahr<br>(ggf. 3. und<br>4. Jahr):<br>3     | 2. Jahr<br>(ggf. 3. und<br>4. Jahr):<br>3 x 12 mg |
| Fingolimod                     | 0,5 mg               | 0,5 mg   | 1 x 0,5 mg                                | 365   | 365 x 0,5 mg                                      |
| Natalizumab                    | 300 mg               | 300 mg   | 1 x 300 mg                                | 13  | 13 x 300 mg                                       |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| 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        | 1 869,28 €                     | 1,77 €             | 103,48 €            | 1 764,03 €  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |               |                                |                    |                     |   |
| Alemtuzumab 12 mg   | 1 IFK         | 11 226,00 €                    | 1,77 €             | 646,27 €            | 10 577,96 €   |
| Fingolimod 0,5 mg   | 98 HKP        | 5 936,23 €                     | 1,77 €             | 0,00 €              | 5 934,46 €  |
| Natalizumab 300 mg  | 1 IFK         | 2 428,12 €                     | 1,77 €             | 135,39 €            | 2 290,96 €  |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat |               |                                |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

### 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 Alemtuzumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet

| Bezeichnung der Therapie                              | Bezeichnung der Leistung  | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr |
|---|---|--------|--------------------|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation b) |   |        |                    |  |
| Alemtuzumab   | Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670) | 1      | 58,00 €            | 58,00€                                     |

### 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 Absatz 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 zur Nutzenbewertung von Ponesimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ponesimod beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum                                 | Beratungsgegenstand   |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 12. Januar 2021                       | Bestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                       | 19. Oktober 2021                      | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 25. Oktober 2021                      | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                       | 2. November 2021<br>16. November 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 23. November 2021                     | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 2. Dezember 2021                      | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII<br>AM-RL                              |

Berlin, den 2. Dezember 2021

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 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 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. November 2021 (BAnz AT 15.12.2021 B3), wie folgt zu ändern:

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

## **Ponesimod**

Beschluss vom: 2. Dezember 2021  
In Kraft getreten am: 2. Dezember 2021  
BAnz AT 29.12.2021 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):**

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 2. Dezember 2021):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

1.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

1 Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i.d.R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

ca. 21 000 – 23 000 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ponvory (Wirkstoff: Ponesimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

| Bezeichnung der Therapie              | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:          |  |
| Ponesimod                             | 22 995,39 €                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:       |  |
| Alemtuzumab                           | 52 889,80 € (Jahr 1)<br>31 733,88 € (Jahr 2) |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 58,00€                                       |
| Gesamt:                               | 52.947,80 € (Jahr 1)<br>31.791,88 € (Jahr 2) |
| Fingolimod                            | 22 102,84 €                                  |
| Natalizumab                           | 29 782,48 €                                  |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. November 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus           | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------|---|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Alemtuzumab              | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €            | 5 (Jahr 1)<br>3 (Jahr 2) | I. 5 (Jahr 1)<br>3 (Jahr 2)          | II. 355,00 €<br>213,00 €             |
| Natalizumab              | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €            | 1                        | III. 13                              | IV. 923,00 €                         |

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 15.12.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

**Ponesimod**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

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 2. Dezember 2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>1</sup>.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                     | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|---------------------------------------|---|----------------------------|
| Mortalität                            | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität                            | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen                        | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |

<sup>1</sup> Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst in der Regel mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.



| Endpunktkategorie | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|-------------------|---|-----------------|
|-------------------|---|-----------------|

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

ca. 21 000 bis 23 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ponvory (Wirkstoff: Ponesimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

| Bezeichnung der Therapie               | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient  |
|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>    |  |
| Ponesimod                              | 22 995,39 €                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> |  |
| Alemtuzumab                            | 52 889,80 € (Jahr 1)<br>31 733,88 € (Jahr 2) |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:  | 58,00 €                                      |
| Gesamt:                                | 52 947,80 € (Jahr 1)<br>31 791,88 € (Jahr 2) |
| Fingolimod                             | 22 102,84 €                                  |
| Natalizumab                            | 29 782,48 €                                  |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung  | Kosten/<br>Einheit | Anzahl/<br>Zyklus        | Anzahl/<br>Patientin bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Kosten/<br>Patientin bzw.<br>Patient/<br>Jahr |
|--------------------------|---|--------------------|--------------------------|---|---|
| Alemtuzumab              | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 5 (Jahr 1)<br>3 (Jahr 2) | 5 (Jahr 1)<br>3 (Jahr 2)                      | 355,00 €<br>213,00 €                          |
| Natalizumab              | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 1                        | 13  | 923,00 €                                      |



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ponesimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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



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:** 15.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2021
- **Verfahrenstatus:** 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 2021-06-15-D-702)

### 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 2,36 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/706/>

15.09.2021 - 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.

#### 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 Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (1).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ponesimod:

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

(1) Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i.d.R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

Stand der Information: Januar 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 15.09.2021 veröffentlicht:

#### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 499,83 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2021
  - Mündliche Anhörung: 25.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 **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 **06.10.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ponesimod - 2021-06-15-D-702*). 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 25.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. Oktober 2021 um 10:00Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Janssen-Cilag GmbH                                      | 06.10.2021    |
| Merck Serono GmbH                                       | 24.09.2021    |
| Novartis Pharma GmbH                                    | 29.09.2021    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH                         | 01.10.2021    |
| Biogen GmbH   | 05.10.2021    |
| Roche Pharma AG   | 05.10.2021    |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA                    | 06.10.2021    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft        | 06.10.2021    |
| Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e.V | 01.10.2021    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   | 06.10.2021    |

### 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 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Janssen-Cilag GmbH</b>              |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. Sindern                       | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Frau Dr. Heymann                       | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Frau Theisen                           | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Herr Dr. Möller                        | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Merck Serono GmbH</b>               |         |         |         |         |         |         |
| Herr Beye                              | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Frau Giesl                             | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Novartis Pharma GmbH</b>            |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. Etle                          | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Frau Vogelmann                         | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b> |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. zu Eulenburg                  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Frau Dr. Sommer                        | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |

| Biogen GmbH   |      |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Frau Dr. Behre  | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Gehmacher  | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja   |
| Roche Pharma AG   |      |      |      |      |      |      |
| Frau Dr. Steinl   | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja   |
| Herr Dr. Flacke   | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA                    |      |      |      |      |      |      |
| Frau Hohmann  | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja   |
| Herr Altmann  | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja   |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft        |      |      |      |      |      |      |
| Herr Dr. von Brevern                                    | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Dr. Wille  | Nein | Nein | Ja   | Nein | Nein | Nein |
| Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e.V |      |      |      |      |      |      |
| Herr Prof. Dr. Mäurer                                   | Nein | Ja   | Ja   | Ja   | Nein | Nein |
| vfa – 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 der Janssen-Cilag GmbH**

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 06. Oktober 2021     |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory®) |
| Stellungnahme von | Janssen-Cilag GmbH   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 13.09.2021 (Auftrag: A21-83) zu Ponesimod (Handelsname Ponvory®) in der Indikation „erwachsene Patienten mit schubförmiger Multiplen Sklerose (RMS)“.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Teriflunomid als weitere Option einer geeigneten zVT für die RMS1</li><li>2) Vorlage geeigneter Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzen von Ponesimod</li></ol> <p>Weiter nehmen wir zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- <math>\beta</math>-1a (Avonex 30 <math>\mu</math>g) Stellung.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
| S. 4            | <p><b>1) Teriflunomid ist eine weitere Option einer geeigneten zVT für die RMS1</b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA nicht und benennt zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten Optionen Teriflunomid als weitere Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom pU vorgelegten Argumenten lässt sich jedoch keine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Teriflunomid begründen. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Berücksichtigung von Teriflunomid als zusätzliche Option.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In den letzten Jahren ist das Wissen über die Multiple Sklerose, ihre (Früh-)Diagnose, Verlaufs- und Prognoseeinschätzung enorm gewachsen. Dies hat zusammen mit der Zulassung verschiedener neuer Therapien in den letzten Jahren den Stellenwert pharmakologischer Interventionen im modernen MS-Management stark geprägt und so die Therapielandschaft verändert und erweitert (1).</p> | <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Auf der Grundlage dieser Weiterentwicklung im Bereich der MS-Therapie sieht die Janssen-Cilag GmbH Teriflunomid als weitere relevante Option einer zweckmäßigen Vergleichstherapien in der RMS1 an. Auf Basis der aktuellen Leitlinienempfehlungen (1-4), der guten Evidenzlage (inzwischen auch hinsichtlich Langzeitdaten) (5-7) und jüngsten Stellungnahmen klinischer Experten in Nutzenbewertungsverfahren (8) ist es in der heutigen Therapielandschaft angemessen, Teriflunomid als zVT für die Patientenpopulation RMS1 mit aufzunehmen.</p> <p>Auf die allgemeine Entwicklung der MS-Therapie sowie die Empfehlung von Teriflunomid in Leitlinien wird im Folgenden im Detail eingegangen:</p> <p><b>Entwicklung der MS-Therapie in den letzten Jahren</b></p> <p>In den Zulassungen der EMA wird seit der Zulassung von Fingolimod 2014 explizit zwischen Indikationen für hochaktive Verlaufsformen und aktiven Verlaufsformen der MS unterschieden (9). Diese Differenzierung in der Beschreibung und Klassifizierung der MS hat im August 2014 im Rahmen des neu gestalteten Stufenschemas auch Einzug in Leitlinien erhalten (10) und ist mittlerweile auch Grundlage für die Beschreibung der Anwendungsgebiete in der Nutzenbewertung. In Leitlinien werden seit 2021 Wirksamkeitskategorien anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität gebildet. In der aktuellen Fassung der Deutschen</p> | <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Leitlinie von 2021 werden die Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1, zu der neben Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat auch Teriflunomid gehört, bei therapienaiven Patienten empfohlen (2).</p> <p>Den Nutzenbewertungen des G-BA wird die Unterscheidung nach Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und Krankheitsaktivität (aktiv, hochaktiv) seit 2018 ebenfalls zugrunde gelegt, indem die Anwendungsgebiete in RMS1 (therapienaive Patienten und mild/moderate Verlaufsformen) und RMS2 (hochaktive Verlaufsformen) unterschieden werden (11, 12). Einhergehend mit dieser Aufteilung hatte der G-BA die zVT 2018 (in der RMS1: beta-Interferone oder Glatirameracetat; in der RMS2: Alemtuzumab oder Natalizumab oder Fingolimod oder Switch innerhalb der beta-Interferone und Glatirameracetat) bereits weitgehend analog zu den zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien differenziert.</p> <p>Auch die Einteilung in drei Wirksamkeitskategorien, wie sie in der 2021 erschienen Leitlinie vorgenommen wird, lässt sich mit der Unterteilung in RMS1 und RMS2 vereinbaren (2).</p> <p><b>Teriflunomid wird in den nationalen und internationalen Leitlinien für die Erstlinientherapie bei MS empfohlen</b></p> |   |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>In der nationalen sowie den internationalen Leitlinien wie auch dem Positionspapier der deutschen MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe) wird Teriflunomid als Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung der Multiplen Sklerose geführt und ohne Angabe einer Präferenz aufgrund einer Über- oder Unterlegenheit neben den beta-Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat gelistet (1-4). Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine Präferenz hinsichtlich der Wirksamkeit einer der Wirkstoffe der Basistherapeutika (Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferonen) zeigt (2).</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass der in den Studien TEMSO und TOWER beobachtete Behandlungseffekt von Teriflunomid im Bereich der für die beta-Interferone und Glatirameracetat beobachteten Behandlungseffekte liegt (13). In der deutschen Leitlinie, aktualisiert in diesem Jahr, sind die Basistherapeutika in der Wirksamkeitskategorie 1 gemeinsam zusammengefasst und für therapienaive Patienten mit nicht hochaktiven Verläufen vorgesehen (2).</p> <p>Darüber hinaus ist Teriflunomid seit langer Zeit in der Versorgung verfügbar (Erstzulassung im Jahr 2013) und es bestehen inzwischen umfangreiche Erfahrungen in der Anwendung, auch hinsichtlich der</p> |   |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken bei der Behandlung der MS in der Langzeittherapie. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die Nichtberücksichtigung von Teriflunomid als Teil der zVT damit begründet, dass für Teriflunomid noch keine ausreichenden Erfahrungen in der klinischen Praxis, insbesondere zum Sicherheitsprofil vorliegen. Inzwischen liegen die Langzeitdaten der Extensionsstudien der drei Phase-III-Studien TEMSO, TOWER und TOPIC vor, welche evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid von bis zu neun Jahren zulassen. Aus diesen Daten folgert die deutsche Leitlinie einen anhaltenden Effekt ohne neue Sicherheitssignale für Teriflunomid (5-7). Im Rahmen der 2021 erfolgten Indikationserweiterung von Teriflunomid für Kinder und Jugendliche in der Europäischen Union bestätigt die EMA auch für die erwachsenen Patienten die Wirksamkeit von Teriflunomid (14).</p> <p>Auch im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren in der jüngeren Zeit haben sich klinische Experten für Teriflunomid als geeignete zVT Option in der Indikation RMS1 geäußert. So führt die AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) in ihren schriftlichen Stellungnahmen zu den Nutzenbewertungsverfahren von Ocrelizumab und Ozanimod aus, dass Teriflunomid hinsichtlich der Wirksamkeit auch als zVT benannt werden kann (8, 15).</p> |   |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Zusammenfassung und Fazit</b></p> <p>Die MS-Therapielandschaft hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Die Evidenz aus den Phase-III-Extensionsstudien zeigt einen anhaltenden Effekt ohne neue Sicherheitssignale für Teriflunomid. Auch aufgrund dieser Daten wird Teriflunomid in den nationalen und internationalen Leitlinien für die Erstlinientherapie bei MS empfohlen und kann daher als ein etablierter Wirkstoff angesehen werden. Auf Grundlage dieser Argumente ist Teriflunomid ebenso wie beta-Interferone und Glatirameracetat als ein bewährter Wirkstoff in der MS-Behandlung zu betrachten.</p> <p>Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH sollte aus den hier genannten Gründen Teriflunomid als zVT für die RMS1 gleichwertig zu den bereits bekannten zVT Optionen genannt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation RMS1 (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren</p> |   |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Erkrankung nicht hochaktiv ist) sollte aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH heißen:</p> <p>IFN <math>\beta</math>-1a oder IFN <math>\beta</math>-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab <u>oder Teriflunomid</u> unter Berücksichtigung der Zulassung.</p>  |  |
| S. 4            | <p><b>2) Vorlage geeigneter Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ponesimod</b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der pU prüft nicht, ob die Studie OPTIMUM für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Mit der Studie OPTIMUM liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie gegen den Wirkstoff Teriflunomid vor. Somit kommt die Studie OPTIMUM dem Bedarf nach, in der modernen MS-Therapielandschaft eine RCT nicht nur gegen Placebo oder Interferone durchzuführen, sondern auch weitere aktive Therapieoptionen als Komparator in Betracht zu ziehen (16).</p> <p>Mit einer 24-monatigen Studiendauer, der Erhebung akzeptierter, relevanter Endpunkte wie Schubrate, Behinderungsprogression sowie PRO (Patient Reported Outcome) Endpunkten und dem Vergleich gegen</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod in der Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OPTIMUM vor, in der Erwachsene mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurden. In dieser RCT wurde Ponesimod gegenüber Teriflunomid verglichen. Zum Zeitpunkt der Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung war der Wirkstoff Teriflunomid noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die am 15. September 2021 veröffentlichte Nutzenbewertung ist</p> |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>einen wie oben dargestellt in Leitlinien etablierten Wirkstoff bietet die Studie OPTIMUM relevante Evidenz gemäß dem aktuell anerkannten Stand wissenschaftlicher Praxis (17).</p> <p>Im Rahmen der Studie OPTIMUM ist ein unverzerrter Vergleich durch die zugrunde liegende Randomisierung bzw. dieselbe Operationalisierung der Endpunkte möglich und bietet damit eine belastbare Aussagesicherheit zur Wirksamkeit und Sicherheit.</p> <p>Wie oben dargestellt, ist der aktive Komparator auch im Rahmen der Nutzenbewertung als geeignet anzusehen.</p> <p>In Abwägung der Evidenzlage ist die Evidenz aus einem randomisierten, direkten Vergleich einem indirekten Vergleich überlegen. Ein indirekter Vergleich kann nur als deutlich nachgelagerte Evidenz betrachtet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>3) Anerkennung der im Dossier vorgelegten Evidenz der Studie OPTIMUM.</p> | <p>für die Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V daher ungeeignet, da sie sich mit der Fragestellung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auseinandergesetzt hat.</p> <p>Nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das IQWiG daher gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, auf der Grundlage des am 14. Juni 2021 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingegangenen Dossiers für die Patientenpopulation a) eine neue Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V durchzuführen. Gegenstand der Bewertung soll die Studie OPTIMUM sein, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurde.</p> <p>Da bis zur Vorlage der neuen Nutzenbewertung nach § 35 Absatz 2 Satz 1 SGB V eine EntschlieÙung des G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V mangels Vorliegens aller Sachentscheidungsvoraussetzungen nicht möglich ist, ist der Beschluss über die Nutzenbewertung von Ponesimod für die Patientenpopulation a) für einen Zeitraum von 6 Monaten</p> |

Stellungnehmer: Janssen

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>vorläufig auszusetzen. Die mit Vorlage des Dossiers am 14. Juni 2021 für die Erstellung der Nutzenbewertung begonnene Dreimonatsfrist nach § 35a Absatz 2 Satz 3 SGB V sowie die daran anschließende Dreimonatsfrist nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für die Beschlussfassung des G-BA über die Nutzenbewertung sind durch die eingetretene Änderung der Sachentscheidungsvoraussetzungen unterbrochen. Innerhalb der sechsmonatigen Aussetzungsfrist ist die Nutzenbewertung und das anschließende Beschlussverfahren beim G-BA einschließlich eines Stellungnahmeverfahrens durchzuführen.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG soll dem G-BA zur Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA übermittelt werden.</p> |
| S. 18           | <p><b>3) Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- <math>\beta</math>-1a (Avonex 30 <math>\mu</math>g)</b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p><i>Bei IFN-<math>\beta</math> 1a stellt der pU die Kosten der Packung Avonex 30 <math>\mu</math>g à 12 Stück dar. Mit Avonex 30 <math>\mu</math>g à 4 Stück ist jedoch eine wirtschaftlichere Packung verfügbar.</i></p> |  |

Stellungnehmer: Janssen

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

## Literaturverzeichnis

1. Wiendl H, Gold R, Zipp F. *MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE {MSTKG}: POSITIONSPAPIER ZUR VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE 2021 (WHITE PAPER)*. 2021.
2. Hemmer B, et al. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 2021 [18.05.2021]. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).*
3. 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.
4. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis*. Neurology. 2018;90(17):777.
5. Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Comi G, Kappos L, Hu X, et al. *Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study*. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102438.
6. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard J-P, et al. *Long-term safety and efficacy of teriflunomide*. Neurology. 2016;86(10):920.
7. Miller AE, Vermersch P, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Oh J, et al. *Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study*. Mult Scler Relat Disord. 2019;33:131-138.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Ocrelizumab (Multiple Sklerose), Nr. 619, A18-06, Version 1.0, Stand: 27.04.2018* 2018 [04.10.2021]. <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ocrelizumab/Ocrelizumab-EB.pdf>.
9. European Medicines Agency (EMA). *Gilenya: EPAR - product information. Last updated 04/02/2021.* 2021 [22.03.2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf).
10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN). *DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online-Version. Stand: 13.08.2014. AWMF-Registernummer: 030 - 050 2014* [27.04.2021]. [http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms\\_ms-ll\\_20140813.pdf](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Vom 2. August 2018.* 2018 [27.10.2020]. <https://www.g->

[ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ocrelizumab\\_D-332\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf).

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Vom 7. Januar 2021.* 2021 [10.05.2021]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-567\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf).
13. European Medicines Agency (EMA). *CHMP Assessment report AUBAGIO.* 27 June 2013. EMA/529295/2013. 2013 [23.04.2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
14. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report AUBAGIO.* 22 April 2021. EMA/CHMP/289596/2021. 2021 [04.10.2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ozanimod. Schubförmig remittierende Multiple Sklerose.* 5. November 2020 2020 [04.10.2021]. <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ozanimod/Ozanimod-EB.pdf>.
16. Wieseler B, Bergmann A, Pul R, Lange S. *Randomisierte versorgungsnahе Studien: Gesetzliche Hürden abbauen.* Deutsches Ärzteblatt. 2021;118(38):A-1694 / B-1404.
17. Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig W-D, Paul F. *Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis—results of a systematic analysis of completed phase III trials.* EPMA Journal. 2019;10(4):425-436.

## 5.2 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| Datum             | 24.09.2021         |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod/Ponvory® |
| Stellungnahme von | Merck Serono GmbH  |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(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>Im eingereichten Dossier werden zwei Teilpopulationen betrachtet. 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>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Teilpopulation ist Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung. Für die zweite Teilpopulation sieht der G-BA Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie vor (3).</p> <p>Für beide Teilpopulationen legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie OPTIMUM vor, welche Ponesimod mit Teriflunomid bei Patienten mit RMS vergleicht (2).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Bei Patienten der ersten Teilpopulation, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, hat der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung festgelegt (3).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme von Teriflunomid in die zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für die erste Teilpopulation betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Teriflunomid als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Dem ist zuzustimmen, da Teriflunomid die Kriterien der Verfahrensordnung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriflunomid ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zugelassen und erfüllt somit Kriterium 1 (6).</li> </ul> | <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der</p> |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiterhin sollen laut Kriterium 3 bevorzugt Arzneimittel herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde (5). Der patientenrelevante Nutzen von Teriflunomid wurde vom G-BA bewertet und ein Beschluss zu Teriflunomid vom 20. März 2014 liegt vor, wonach der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt ansieht (7). Ein nicht belegter Zusatznutzen bedeutet jedoch nicht, dass kein Nutzen vorliegt. Der Nutzen von Teriflunomid konnte bei der „non-inferiority“-Studie TENERE gezeigt werden, wonach ein Nichtunterlegen von Teriflunomid gegenüber Interferon-beta und damit ein gleichwertiger Nutzen von Teriflunomid und Interferon-beta als nachgewiesen gilt (9). Darüber hinaus darf der in Kriterium 3 verwendete Wortlaut „bevorzugt“ formal nicht zu einem Ausschluss von Arzneimittel führen, deren Zusatznutzen als nicht belegt gilt, sondern soll diesen Arzneimitteln lediglich einen Vorzug gewähren.</li> <li>• Gemäß Kriterium 4 soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören (5). Die aktuelle S2k-Leitlinie ordnet Teriflunomid als Therapie der Wirksamkeitskategorie 1, zusammen mit den Interferonen,</li> </ul> | <p>Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Dimethylfumarat und Glatirameracetat, ein. Die Leitlinie empfiehlt die Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gleichermaßen und gibt keine Empfehlung für eine Präferenz (8).</p> <p>Da für Teriflunomid eine Zulassung im Anwendungsgebiet vorliegt, der Nutzen von Teriflunomid als nachgewiesen gilt und die aktuelle Leitlinie Teriflunomid als Therapie der Wirksamkeitskategorie 1 empfiehlt, sollte Teriflunomid als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie in der ersten Teilpopulation aufgenommen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme von Dimethylfumarat und Ozanimod in die zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Ebenfalls sollten Dimethylfumarat und Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapien in der Patientenpopulation der therapienaiven aktiven und vorbehandelten nicht-hochaktiven Patienten mit Multipler Sklerose aufgenommen werden.</p> <p>Ozanimod ist zugelassen bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung (10). Mit Beschluss vom 07.01.2021 wurde vom G-BA ein Hinweis für einen</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>geringen Zusatznutzen in der ersten Patientenpopulation festgestellt (11). Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt Ozanimod als geeignete Therapie der Wirksamkeitskategorie 2 (8).</p> <p>Dimethylfumarat ist zugelassen bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (12). Der patientenrelevante Nutzen von Dimethylfumarat wurde vom G-BA bewertet und ein Beschluss vom 16. Oktober 2014 liegt vor. Eine anhaltende Wirksamkeit von Dimethylfumarat bestätigt sich in der ENDORSE-Studie (13). Genauso wie Teriflunomid wird auch Dimethylfumarat in der aktuellen S2k-Leitlinie als Therapie der Wirksamkeitskategorie 1 empfohlen (8).</p> <p>Dimethylfumarat und Ozanimod erfüllen demnach ebenfalls alle Kriterien der Verfahrensordnung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sollten daher als zweckmäßige Vergleichstherapie, bei Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und bei Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, gelten.</p> | <p>schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zur Verfügung, sodass der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> |

## Literaturverzeichnis

- (1) Janssen-Cilag International NV. Ponvory® Fachinformation [online]. Mai 2021. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 20.09.2021].
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ponesimod: Modul 4 [online]. September 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4861/2021\\_06\\_14\\_Modul4A\\_Ponesimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4861/2021_06_14_Modul4A_Ponesimod.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (3) IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1202 Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. September 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4862/2021-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ponesimod\\_D-702.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4862/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ponesimod_D-702.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ponesimod: Nutzenbewertung Modul 3 [online]. September 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4860/21\\_06\\_14\\_Modul\\_3A\\_Ponesimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4860/21_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. August 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO\\_2021-07-15\\_iK-2021-08-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (6) Sanofi-aventis groupe. Aubagio® Fachinformation [online]. Juli 2021. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 20.09.2021].
- (7) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid [online]. März 2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (8) Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [online]. Februar 2021. URL: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) [abgerufen am 20.09.2021].
- (9) 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.
- (10) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Zeposia®: Fachinformation [online]. Oktober 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 20.09.2021].
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ozanimod [online]. Januar 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-567\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf) [abgerufen am 20.09.2021].
- (12) Biogen Netherlands B.V. Tecfidera® Fachinformation [online]. November 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 20.09.2021].

- (13) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Chen C, Parks B, Miller C. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 May 12;13:1756286420915005.

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 29. September 2021   |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod/Ponvory    |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

Am 15.06.2021 hat auf Grundlage des von der Janssen-Cilag GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.09.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1202) zur Dossierbewertung von Ponesimod (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH vertreibt mit Fingolimod, Interferon- $\beta$  1b, Ofatumumab und Siponimod zugelassene Wirkstoffe im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod</b></p> <p>Der G-BA hat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,</p> <p><u>Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung</u></p> <p>als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ponesimod festgelegt.</p> <p>Da der pharmazeutische Unternehmer in seiner vorgelegten OPTIMUM-Studie einen direkten Vergleich von Ponesimod gegen Teriflunomid durchgeführt hat, das nicht Teil der oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, wurde die OPTIMUM-Studie vom IQWiG als nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung von Ponesimod eingestuft.</p> <p><b>Aufnahme von Teriflunomid als gleichrangige zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Wir teilen die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers und sind ebenfalls der Ansicht, dass <b>Teriflunomid</b> neben Interferon-β 1a, Interferon-β 1b, Glatirameracetat und Ocrelizumab einen gleichrangigen</p> | <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass</p> |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |          |      |        |  |  |
|---|---|--|----------|------|--------|--|--|
| <p>Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p>Dies lässt sich anhand der Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kap. § 6) wie folgt ableiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriflunomid ist seit September 2013 für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit RMS zugelassen (1). Teriflunomid wird einmal täglich oral als Filmtablette eingenommen.</li> <li>• Der patientenrelevante Nutzen von Teriflunomid wurde im Jahr 2014 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bereits festgestellt, wenn auch ohne Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA zum damaligen Zeitpunkt definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat (2). Es handelte sich bei der vorgelegten TENERE-Studie um eine Nichtunterlegenheitsstudie gegen Interferon-β 1a, die nicht zum Ziel hatte eine Überlegenheit zu demonstrieren (3).</li> <li>• Die Wirksamkeit von Teriflunomid bei RMS konnte in mehreren randomisierten Endpunktstudien der Phase-III sowie in einer offenen Phase-IV- und einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie gezeigt werden:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="257 1236 1086 1364"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Referenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2011</td> <td>TEM SO</td> <td>O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral <b>teriflunomide</b> for <b>relapsing multiple sclerosis</b>. N</td> </tr> </tbody> </table> | Jahr  | Studie   | Referenz | 2011 | TEM SO | O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral <b>teriflunomide</b> for <b>relapsing multiple sclerosis</b> . N | <p>Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.</p> <p>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.</p> |
| Jahr  | Studie  | Referenz   |          |      |        |  |  |
| 2011  | TEM SO  | O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral <b>teriflunomide</b> for <b>relapsing multiple sclerosis</b> . N |          |      |        |  |  |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung |          |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|----------|--|---|
|                      |          | Engl J Med. 2011;365(14):1293-1303. Epub 2011/10/14. (4)   |   |
| 2014                 | TENERE   | Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. <b>Teriflunomide</b> versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with <b>relapsing multiple sclerosis</b> : a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014;20(6):705-716. Epub 2013/10/16. (3)             |   |
| 2014                 | TOPIC    | Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral <b>teriflunomide</b> for patients with a <b>first clinical episode suggestive of multiple sclerosis</b> (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2014;13(10):977-986. (5) |   |
| 2014                 | TOWER    | Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral <b>teriflunomide</b> for patients with <b>relapsing multiple sclerosis</b> (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2014;13(3):247-256. (6)                            |   |
| 2016                 | TEMPO*   | O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, et al. Long-term safety and efficacy of <b>teriflunomide</b> : Nine-year follow-up of the randomized TEMPO study. Neurology. 2016;86(10):920-930. Epub 2016/02/13. (7)  |   |
| 2017                 | Teri-PRO | Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, Meca-Lallana JE, Cavalier S, Ruffi P, et al. Patient-reported outcomes in <b>relapsing forms of MS</b> : Real-world, global treatment experience with <b>teriflunomide</b> from the  |   |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   |           |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|-----------|---|---|
|  |           | Teri-PRO study. Mult Scler Relat Disord. 2017;17:107-115. Epub 2017/10/23. (8)  |   |
| 2019   | TOPIC*    | Miller AE, Vermersch P, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Oh J, et al. Long-term outcomes with <b>teriflunomide</b> in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. Mult Scler Relat Disord. 2019;33:131-138. Epub 2019/06/14. (9)                  |   |
| 2019   | TAURUS-MS | Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, Engelmann U, Chan A. Real-life outcomes of <b>teriflunomide</b> treatment in patients with <b>relapsing multiple sclerosis</b> : TAURUS-MS observational study. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419835077. Epub 2019/04/05. (10)       |   |
| 2020   | TOWER*    | Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Comi G, Kappos L, Hu X, et al. Long-term safety and efficacy of <b>teriflunomide</b> in patients with <b>relapsing multiple sclerosis</b> : Results from the TOWER extension study. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102438. Epub 2020/09/11. (11) |   |
| *Extensionsstudie  |           |   |   |
| <p>Die Wirksamkeit von Teriflunomid ist mit der von Beta-Interferonen und Glatirameracetat vergleichbar (2, 3, 12, 13): Die TENERE-Studie zeigte als Nichtunterlegenheitsstudie im direkten Vergleich, dass Teriflunomid dem Interferon-<math>\beta</math> 1a <i>nicht</i> unterlegen ist (3). Beta-Interferone wiederum sind in ihrer Wirkung vergleichbar mit Glatirameracetat, was die Autoren eines systematischen Reviews anhand von fünf direkt vergleichenden Studien mit MS-Patientinnen und -Patienten schlussfolgerten (13).</p> |           |   |   |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |  |            |   |  |  |   |  |   |   |  |  |  |
|--|--|--|------------|---|--|--|---|--|---|---|--|--|--|
| <p>• Teriflunomid wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [...]“ genauso wie Beta-Interferone, Dimethylfumarat und Glatirameramide als Basistherapeutikum bei RMS empfohlen (12, 14).</p> <p>In der aktuellen Leitlinie erfolgt eine neue Einteilung der verlaufsmodifizierenden Immuntherapeutika in insgesamt 3 Wirksamkeitskategorien:</p> <table border="1" data-bbox="165 727 1113 1145"> <thead> <tr> <th>WK</th> <th>Kriterium</th> <th>Wirkstoffe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30 – 50 %</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferone</li> <li>• Dimethylfumarat</li> <li>• Glatirameramide</li> <li>• Teriflunomid</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50 – 60 %</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cladribin</li> <li>• Fingolimod</li> <li>• Ozanimod</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Reduktion der Schubrate um &gt; 60 % im Vergleich zu Plazebo oder &gt; 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab<sup>a</sup>)</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: <i>off-label</i><br/>WK, Wirksamkeitskategorie<br/>Quelle: (12)</p> <p>Diese Einteilung basiert auf dem Vergleich der verschiedenen Substanzen anhand der Reduktion der Schubrate in den Zulassungsstudien. Teriflunomid wird aufgrund gleichwertiger</p> | WK   | Kriterium  | Wirkstoffe | 1 | Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30 – 50 % | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferone</li> <li>• Dimethylfumarat</li> <li>• Glatirameramide</li> <li>• Teriflunomid</li> </ul> | 2 | Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50 – 60 % | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cladribin</li> <li>• Fingolimod</li> <li>• Ozanimod</li> </ul> | 3 | Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab<sup>a</sup>)</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> |  |
| WK   | Kriterium  | Wirkstoffe   |            |   |  |  |   |  |   |   |  |  |  |
| 1  | Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30 – 50 %   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferone</li> <li>• Dimethylfumarat</li> <li>• Glatirameramide</li> <li>• Teriflunomid</li> </ul>     |            |   |  |  |   |  |   |   |  |  |  |
| 2  | Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50 – 60 %   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cladribin</li> <li>• Fingolimod</li> <li>• Ozanimod</li> </ul>  |            |   |  |  |   |  |   |   |  |  |  |
| 3  | Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab<sup>a</sup>)</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> |            |   |  |  |   |  |   |   |  |  |  |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |             |             |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
|--|---|--|-------------|-------------|--|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-----|-----|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|------------------|-----|-----|-----|-----|--|
| <p>Effekte auf die Reduktion der Schubrate (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30 – 50 %) wie Beta-Interferone, Dimethylfumarat und Glatirameroide der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet (12, 14). Alle Substanzen der Wirkstoffklasse 1 sind gleichermaßen bei Patientinnen und Patienten ohne hochaktiven Verlauf der Multiplen Sklerose indiziert. In der aktuellen Leitlinie gibt es demnach keine Präferenz innerhalb der Wirksamkeitsgruppe, so dass alle Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 – inklusive Teriflunomid – gleichwertig empfohlen und zum Einsatz kommen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriflunomid hat sich seit seiner Zulassung im Jahr 2013 im deutschen Versorgungsalltag als Basistherapeutikum bei RMS etabliert. Dies zeigen Verordnungsdaten der letzten Jahre, auch im Vergleich zu den deutlich länger zugelassenen Wirkstoffen Interferon-β 1a, Interferon-β 1b und Glatirameracetat (15-17):</li> </ul> <table border="1" data-bbox="257 986 1099 1270"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4"><b>Verordnete Tagesdosen [Millionen]</b></th> </tr> <tr> <th><b>Wirkstoff</b></th> <th><b>2016</b></th> <th><b>2017</b></th> <th><b>2018</b></th> <th><b>2019</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Teriflunomid</td> <td>2,4</td> <td>2,9</td> <td>3,4</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a</td> <td>6,5</td> <td>5,8</td> <td>5,2</td> <td>4,9</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b</td> <td>2,3</td> <td>2,1</td> <td>1,9</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>Glatirameracetat</td> <td>5,4</td> <td>5,4</td> <td>5,3</td> <td>5,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Diesen Trend bestätigt auch eine aktuelle Datenbankanalyse zu Verordnungsanteilen krankheitsmodifizierender MS-Therapien in</p> |   | <b>Verordnete Tagesdosen [Millionen]</b> |             |             |  | <b>Wirkstoff</b> | <b>2016</b> | <b>2017</b> | <b>2018</b> | <b>2019</b> | Teriflunomid | 2,4 | 2,9 | 3,4 | 3,9 | Interferon beta-1a | 6,5 | 5,8 | 5,2 | 4,9 | Interferon beta-1b | 2,3 | 2,1 | 1,9 | 1,8 | Glatirameracetat | 5,4 | 5,4 | 5,3 | 5,1 |  |
|  | <b>Verordnete Tagesdosen [Millionen]</b>            |  |             |             |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
| <b>Wirkstoff</b>   | <b>2016</b>   | <b>2017</b>                              | <b>2018</b> | <b>2019</b> |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
| Teriflunomid   | 2,4   | 2,9                                      | 3,4         | 3,9         |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
| Interferon beta-1a   | 6,5   | 5,8                                      | 5,2         | 4,9         |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
| Interferon beta-1b   | 2,3   | 2,1                                      | 1,9         | 1,8         |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |
| Glatirameracetat   | 5,4   | 5,4                                      | 5,3         | 5,1         |  |                  |             |             |             |             |              |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |                  |     |     |     |     |  |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Deutschland zwischen Juni 2020 und Mai 2021: Während die Verordnungsanteile von Beta-Interferonen innerhalb des Analysezeitraums um 2,3 % und die von Glatirameracetat (Copaxone®) um 1,1 % sanken, stieg der Verordnungsanteil von Teriflunomid (Aubagio®) in diesem Zeitraum um 0,4 % (Insight Health, Novartis <i>data on file</i>).</p> <p>Aufgrund der hohen und stetig steigenden Verordnungsmenge von Teriflunomid sowie der im Gegenzug rückläufigen Verordnungszahlen von Interferon-β 1a, Interferon-β 1b und Glatirameracetat kann geschlussfolgert werden, dass sich Teriflunomid als Basistherapeutikum in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert hat. Um dem Anspruch des G-BA an eine sichere und nutzensteigernde patientenorientierte Versorgung in Deutschland Rechnung zu tragen, ist daher die Erweiterung der Liste potenzieller zweckmäßiger Vergleichswirkstoffe um Teriflunomid für zukünftige Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet aus unserer Sicht notwendig.</p> <p>Die steigende Verordnungsmenge von Teriflunomid und die Rückläufigkeit in der Verordnung der lang etablierten Basistherapeutika in Deutschland begründen sich vermutlich teilweise in der Patientenpräferenz bezüglich Applikationsform und -frequenz (8). Mit der Verfügbarkeit unterschiedlicher Therapieoptionen wächst die Herausforderung, für klinische Studien gegen Wirkstoffe der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend Patientinnen und Patienten aus Deutschland bzw. Westeuropa zu rekrutieren. Die</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Repräsentativität dieser Studienpopulationen und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind fragwürdig (18). Erschwerend hinzu kommt das bislang in klinischen MS-Studien notwendige Double-Dummy-Design, das für MS-Patientinnen und -Patienten eine große Belastung bedeutet und damit auch aus ethischer Sicht in Frage gestellt werden muss. Mit Teriflunomid als zusätzlichem zweckmäßigen Vergleichswirkstoff wären in Zukunft klinische Studien möglich, die MS-Patientinnen und -Patienten die Belastung des Double-Dummy-Verfahrens ersparen könnten sowie dem Ziel des G-BA entsprächen, neue Arzneimittel am aktuellen deutschen Versorgungsstandard anhand geeigneter Evidenz zu beurteilen.</p> <p>Neben den bisher genannten Gründen, die aus unserer Sicht für eine Aufnahme von Teriflunomid in die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ponesimod sprechen, spiegelt die derzeit gültige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet auch in anderen Punkten nicht mehr die aktuellen Leitlinienempfehlungen und den deutschen Versorgungsstandard wider.</p> <p>So ist beispielsweise Ocrelizumab, das als einer der gleichrangigen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod festgelegt wurde, in der aktuellen Leitlinie der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um &gt; 60 % im Vergleich zu Plazebo oder &gt; 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet worden (12, 14). Auch wenn die drei neu eingeführten Wirksamkeitskategorien keine feste Zuordnung zu einer Therapiesequenz bedeuten, empfiehlt die aktuelle Leitlinie mit einer starken Positiv-Empfehlung, auf Substanzen der</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Wirksamkeitskategorie [2 und] 3 erst bei Patientinnen und Patienten zu wechseln, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben. Laut aktueller Leitlinie ist Ocrelizumab daher nicht gleichrangig mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 zu sehen.</p> <p><b>Fazit:</b> In der Gesamtschau ist Teriflunomid aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ebenfalls als gleichrangiger Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• es eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet hat,</li><li>• der patientenrelevante Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde,</li><li>• es in der aktuellen Leitlinie als gleichrangiges Basistherapeutikum neben Beta-Interferonen, Dimethylfumarat und Glatirameroiden empfohlen wird und</li><li>• es sich seit seiner Zulassung im Jahr 2013 im deutschen Versorgungsalltag bewährt und etabliert hat.</li></ul> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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

## Literaturverzeichnis

1. sanofi-aventis groupe. Fachinformation AUBAGIO® 7 mg/14 mg Filmtabletten (Stand: 06/2021). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid. 2014.
3. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, 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. Epub 2013/10/16.
4. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-1303. Epub 2011/10/14.
5. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(10):977-986.
6. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):247-256.
7. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 2016;86(10):920-930. Epub 2016/02/13.
8. Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, Meca-Lallana JE, Cavalier S, Rufi P, et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:107-115. Epub 2017/10/23.
9. Miller AE, Vermersch P, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Oh J, et al. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:131-138. Epub 2019/06/14.
10. Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, Engelmann U, Chan A. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419835077. Epub 2019/04/05.
11. Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Comi G, Kappos L, Hu X, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102438. Epub 2020/09/11.
12. Hemmer B. 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. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 01.07.2021). 2021.

13. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD009333. Epub 2016/11/24.
14. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Kommentar der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur S2k-Leitlinie Multiple Sklerose. DGNeurologie. 2021;4(4):319-326.
15. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungsreport 2018: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019.
16. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungsreport 2019: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2020.
17. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungsreport 2020: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Ozanimod (D-567). 2020.

#### 5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 30.09.2021  |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory®)  |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH<br>Potsdamer Str. 8<br>10785 Berlin |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Am 15. September 2021 wurde die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zum Präparat Ponesimod (Ponvory®) der Janssen-Cilag GmbH zum Anwendungsgebiet (AWG) „<i>Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</i>“ auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht.</p> <p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA legte, basierend auf dem Wortlaut des vorstehend genannten AWG, folgende Zielpopulationen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) fest.</p> <p>1)<br/>Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</p> <p>ZVT: IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung</p> <p>2)</p> |   |

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<br/>ZVT: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab</p> <p>Der pU betrachtet ergänzend Teriflunomid ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation 1</p> <p>Der pU sieht in seinem Nutzendossier auf Basis der darin vorgelegten Daten aus der Studie OPTIMUM folgende Ableitung eines Zusatznutzens als gerechtfertigt an:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</li><li>2) Kein Zusatznutzen, da keine bewertungsrelevanten Daten verfügbar</li></ol> <p>Das IQWiG folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA und erkennt Teriflunomid als weitere mögliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation nicht an. Entsprechend sieht das IQWiG für beide Patientenpopulationen den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> |   |
| <p><u>Stellungnahme Sanofi</u></p> <p><b>A. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation 1 sollte auch den Wirkstoff Teriflunomid umfassen</b></p>  |   |

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Unter § 6 Abs. 3 Satz 1 des 5. Kapitels der Verfo<sup>1</sup> des G-BAs heißt es: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.“</p> <p>Unter § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo heißt es des Weiteren: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Hinsichtlich der zugelassenen Indikation, den Empfehlungen der aktuellen Therapieleitlinien und der Versorgungsrealität hätte auch Teriflunomid als ZVT benannt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ponvory ist laut Zulassung „angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“<sup>2</sup>. AUBAGIO ist laut Zulassung „angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).“<sup>3</sup></li></ul> | <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Internationale<sup>4-5</sup> wie nationale<sup>6</sup> Therapieleitlinien empfehlen ohne Bevorzugung einer Substanzklasse Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameractat und Teriflunomid gleichermaßen für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RMS.</li><li>• Laut Arzneimittelverordnungs-Report 2020<sup>7</sup> geht „die Verordnung von Beta-Interferonen für die Behandlung der schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose seit Jahren zu Gunsten anderer Arzneistoffe (insbesondere Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid) zurück.“ 2019 machten die verordneten Tagesdosen der Interferone und Glatirameracetat in Summe 13,2 Mio. Tagesdosen aus, die von Dimethylfumarat und Teriflunomid 10,6 mio. Tagesdosen. Das bedeutet, dass 2019 45% der innerhalb der oben genannten vier Substanzklassen verordneten Therapeutika die Arzneimittel Dimethylfumarat und Teriflunomid waren. Beide Therapien haben sich also in der praktischen Anwendung bewährt, so wie es die Verfahrensordnung 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Satz 1 fordert. Nichtsdestotrotz wurden die beiden oralen Therapeutika beim Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 der AM-NutzenV mit dem G-BA zur zVT vom G-BA nicht als zVT für Patientenpopulation 1 festgelegt.</li></ul> | zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Die Zulassung und Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ist zu berücksichtigen. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

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

## **Literaturverzeichnis**

1 Verfahrensordnung G-BA, in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021

2 7 Abschnitt 3.1.2, Modul 3A Dossier zur Nutzenbewertung Ponesimod (Ponvory®), Janssen-Cilag GmbH

## 5.5 Stellungnahme der Biogen GmbH

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| Datum             | 05.10.2021         |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod/Ponvory® |
| Stellungnahme von | Biogen GmbH        |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>B. Am 15.09.2021 wurde für Ponesimod (Ponvory®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1202) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].</li></ul> <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®) und plant weitere Indikationserweiterungen bzw. Neuzulassungen 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,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| u.a.<br>S. 3    | <p><b>Fragliche Definition der Teilpopulationen</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Biogen hinterfragt, nach welchen Kriterien die Teilpopulationen 1 und 2 für die vorliegende Nutzenbewertung festgelegt worden sind, da sich die Zulassung von Ponesimod sich auf Patienten mit <b>aktiver Erkrankung</b> bezieht (s. Punkt 3 der Stellungnahme):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <li>2. erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</li> </ol> <p>Biogen macht in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, dass sich die vom G-BA verwendete Definition der kombinierten</p> |   |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Teilpopulation aus zum einen naiven / vorbehandelten Patienten mit nicht-hochaktiven Erkrankung und zum anderen naiven Patienten mit hochaktiver Erkrankung nicht mehr aus der aktuellen S2k-Leitlinie vom 17.02.2021 [2] ableiten lässt. Hier wird beschrieben, dass bei wahrscheinlich hoch-aktiven therapie-naiven Patienten eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatiramerole, Teriflunomid) nicht empfohlen wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die für die Nutzenbewertung geforderten Teilpopulationen sollten die Empfehlungen der S2k-Leitlinie berücksichtigen.</p> |   |
| u.a.<br>S. 3    | <p><b>Ergänzung der zweckmäßige Vergleichstherapie in der Teilpopulation zur Fragestellung 1 um Ozanimod</b></p> <p>Der G-BA hat für die vorliegende Nutzenbewertung für die Patienten-population der Fragestellung 1 (<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit</i></p>   |   |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><i>krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist) die Wirkstoffe Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</i></p> <p>Neben den oben genannten Wirkstoffen sind jedoch für diese Population der Fragestellung 1 zudem weitere Wirkstoffe zugelassen: Azathioprin, Dimethylfumarat, Glucocorticoide, Mitoxantrhonhydrochlorid, Peginterferon <math>\beta</math>-1a sowie Teriflumomid. Für die Wirkstoffe Teriflumomid, Dimethylfumarat, Ocrelizumab und Ozanimod liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor, von denen in dem Nutzenbewertungsverfahren von Ocrelizumab und Ozanimod für die hier relevante Patientenpopulation ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a festgestellt worden ist [3; 4]. Es ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien einer der beiden Wirkstoffe geeignet, der andere jedoch noch nicht geeignet sein soll.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Neben Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Ocrelizumab sollte aufgrund des positiv bewerteten Zusatznutzen in der Population der Fragestellung 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>) ebenfalls Ozanimod als zweckmäßige Vergleichs-therapie bestimmt werden.</p>  |   |
| u.a.<br>S. 3    | <p><b>Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation zur Fragestellung 2 um Ocrelizumab, Cladribin, Ozanimod, Kesimpta</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA hat für die vorliegende Nutzenbewertung für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 (<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i>) die Wirkstoffe Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab benannt.</p> <p>Für Biogen ist die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vollständig nachvollziehbar, da sie sich (1) weder aus spezifisch</p> |   |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>zugelassen Wirkstoffen mit erfolgten Nutzenbewertungsbeschlüssen und erteilten Zusatznutzen ergibt, (2) noch aus den Leitlinien bzw. (3) noch über weitere Aktivitäten des G-BA konsekutiv abgeleitet werden kann.</p> <p>Zu (1):</p> <p>Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie Fingolimod, welches in dieser relevanten Teilpopulation keinen Zusatznutzen vom G-BA erhalten hat, sowie die beiden weiteren Wirkstoffe Alemtuzumab und Natalizumab, für die keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vorliegen. Neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmten Wirkstoffen sind jedoch weitere mit dem für diese Teilpopulation relevanten spezifischen Zusatz in der Indikation „(hoch-)aktive“ und vorbehandelte Erkrankung zugelassen: Cladribin, Ocrelizumab und Ozanimod. Diese drei Wirkstoffe haben ebenso wie Fingolimod in dieser Teilpopulation der Fragestellung 2 im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V keinen Zusatznutzen erhalten [3-6].</p> <p>Zu (2):</p> | <p>Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab sind u.a. für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zugelassen. Leitlinien empfehlen den Einsatz dieser hochaktiven Wirkstoffe bei Erwachsenen, die trotz einer Vorbehandlung mit Interferonen oder Glatirameracetat einen hochaktiven Krankheitsverlauf zeigen. Bei diesen Patienten stellen die Wirkstoffe Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar und werden daher für Erwachsene mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Aus Sicht von Biogen lässt sich die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch nicht aus der aktuellen S2k-Leitlinie vom 17.02.2021 [2] ableiten. Hier wird beschrieben, dass bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid) einen entzündlich aktiven Verlauf haben, soll je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. In die Wirksamkeitskategorie 2 fallen die Wirkstoffe Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, in die Wirksamkeitskategorie 3 die Wirkstoffe Alemtuzumab, CD20-Antikörper, Natalizumab. Hiernach müssten die Wirkstoffe Cladribin, Ozanimod sowie Ocrelizumab und Kesimpta ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden.</p> <p>Zu (3):</p> <p>Die vom G-BA getroffene Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zudem nicht nachvollziehbar vor dem Hintergrund, dass der G-BA im Juli 2020 das IQWiG mit einer vergleichenden Nutzenbewertung gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 5 SGB V von Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur</p> |   |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter hochaktiver RRMS beauftragt hat [7]. Daraus wäre abzuleiten, dass auch die Substanzen Dimethylfumarat, Cladribin, Ocrelizumab und Teriflunomid der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinzuzufügen sind. Dimethylfumarat und Teriflunomid sind in der S2k-Leitlinie vom 17.02.2021 der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet und damit ausschließlich bei Patienten empfohlen, bei denen wahrscheinlich <b>kein</b> hochaktiver Verlauf vorliegt (s. (2)).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Gemäß der aktuellen Leitlinie und zugelassenem Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Ocrelizumab, Cladribin, Ozanimod, Kesimpta der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation der Fragestellung 2 hinzuzufügen.</p> |   |
| S. 8            | <p><b>Mehr Anerkennung von indirekten Vergleichen</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass der Hersteller im vorliegenden Verfahren nicht diskutiert, ob ein indirekter</p>  |   |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Vergleich von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie OPTIMUM über Teriflunomid als Brückenkomparator für die Nutzenbewertung möglich gewesen wäre.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass an indirekte Vergleiche im Rahmen der Nutzenbewertung hohe methodische Anforderungen gestellt werden (siehe IQWiG Methoden Version 6.0), ist die Durchführung solcher Vergleiche sehr aufwändig und zudem oft in vergangenen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V als nicht relevant bzw. nicht akzeptabel zurückgewiesen worden. So lehnt das IQWiG gemäß seiner Methoden die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) ab, auch wenn zu begrüßen ist, dass das IQWiG in einem aktuellen Verfahren auf einen naiven Vergleich verweist und daraus teilweise den Zusatznutzen ableitet [8]. Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert, idealerweise auf Basis patientenindividueller Daten wie in einem aktuellen Verfahren [9].</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod in der Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OPTIMUM vor, in der Erwachsene mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurden. In dieser RCT wurde Ponesimod gegenüber Teriflunomid verglichen. Zum Zeitpunkt der Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung war der Wirkstoff Teriflunomid noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die am 15. September 2021 veröffentlichte Nutzenbewertung ist für die Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V daher ungeeignet, da sie sich mit der Fragestellung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auseinandergesetzt hat.</p> <p>Nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das IQWiG daher gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, auf der Grundlage des am 14. Juni 2021 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingegangenen Dossiers für die Patientenpopulation a) eine neue Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V durchzuführen. Gegenstand der Bewertung soll die Studie OPTIMUM sein, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurde.</p> |

Stellungnehmer: Biogen GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Es ist daher nachvollziehbar, dass unter den gegebenen Umständen auf ein solches methodisches Verfahren verzichtet wurde - zumal eine direkt vergleichende Studie gegen eine in den Leitlinien empfohlene Substanz vorliegt, aus der Aussagen zum Zusatznutzen potenziell abgeleitet werden könnten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Janssen 2021. Ponvory® Filmtabletten.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie Ocrelizumab.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie Ozanimod.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie Cladribin.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1166 – Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf (Melanom, adjuvante Therapie)).

## 5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 05.10.2021           |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory®) |
| Stellungnahme von | Roche Pharma AG      |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |
|                      |   |
|                      |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| S. 6-7          | <p>Anmerkung:</p> <p>Während der pharmazeutische Unternehmer insbesondere auf Basis von Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der Versorgungssituation in Deutschland für eine Hinzunahme von Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der Fragestellung 1 plädiert, lehnt das IQWiG dieses ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, §6 Abs. 3 VerfO mehrere Kriterien zu berücksichtigen und eine Gesamtschau abzuleiten. Neben der sich aus dem Zulassungs- und Nutzenbewertungsstatus ergebenden Situation spielt auch der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet eine bedeutende Rolle.</p> <p>In einem hochdynamischen Anwendungsgebiet wie der schubförmigen multiplen Sklerose mit aktiver Erkrankung, in der sich durch den enormen therapeutischen Fortschritt der vergangenen</p> |   |

Stellungnehmer: Roche

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Jahre ein in den entsprechenden Leitlinien berücksichtigter Vorteil für die betroffenen Patient:innen ergeben hat, sollten diese Erkenntnisse aus der Versorgungsrealität eine adäquate Würdigung erfahren und zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.</p> <p>Im Spezifischen sollte neben den bereits in der Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigten Therapieempfehlungen das Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper) gewürdigt werden [1]. In diesem Rahmen spricht sich die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) dafür aus, dass Patienten unter bestimmten Voraussetzungen eine krankheitsmodifizierende Immuntherapie angeboten werden soll und zu diesem Zweck das gesamte Spektrum der zugelassenen Therapieoptionen (einschließlich Teriflunomid) in Frage kommt. Hier werden sogar verschiedene Nutzenattribute von Teriflunomid besonders hervorgehoben, aus denen die Empfehlung für einen Einsatz des Präparates abgeleitet werden kann (gute Schubratenreduktion, Stabilisierung der Behinderungsprogression, bessere Akutverträglichkeit, immunologische Komorbiditäten, Langzeiterfahrungen).</p> | <p>Der G-BA erachtet es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt.</p> |

## **Literaturverzeichnis**

1. Wiendl H, Gold R, Berger T et al. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). Nervenarzt; 92:773-801, 2021.

## 5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 30.09.2021  |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory®) bei Multipler Sklerose<br>(IQWiG-Berichte – Nr. 1202, Dossierbewertung A21-83,<br>Version 1.0, 13.09.2021) |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA<br>Arnulfstrasse 29<br>80636 München   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>Einleitung</b></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>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.09.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</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 [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Ponesimod auch BMS.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|---|
| IQWiG<br>S.<br>17/22 | <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p><i>Der pU stellt für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils die Kosten für mehrere Präparate mit den Arzneimitteln IFN-β 1a, IFN-β 1b und Glatirameracetat dar. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch jeweils nur die wirtschaftlichsten Präparate berücksichtigt.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Janssen-Cilag stellt in seinem Dossier die Kosten von Ponesimod, sowie die Kosten aller zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. Bezüglich der Interferone und Glatirameracetat stehen mehrere Präparate zur Verfügung, welche der pU einzeln aufführt und damit alle in einer Wirkstoffklasse zur Verfügung stehenden Optionen mit Ihren Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherungen abbildet. Die Arzneimittel Avonex®, Rebif®, Plegridy®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone® und Clift® finden alle regelhafte Anwendung in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose. Weiterhin unterscheiden sich die Präparate in ihrer Darreichungsform. Über die differenzierte Applikationsart erweitern die Präparate das</p> |   |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Spektrum möglicher Optionen auch innerhalb einer Wirkstoffklasse und generieren so einen relevanten Mehrwert für den Patienten. Aus Sicht von BMS ist es daher richtig und erforderlich, alle Präparate im Rahmen der Kostenermittlung heranzuziehen, um die tatsächlich anfallenden Kosten in der Versorgung abzubilden. Auf Basis der Versorgungsrealität, ist eine ausschließliche Berücksichtigung der preisgünstigsten Komparatoren nicht sachgemäß und vor dem Hintergrund der gültigen Regelungen auch nicht zu rechtfertigen. Eine dahingehende Formulierung findet sich nicht in den gültigen Modulvorlagen und äußert sich auch nicht in der gängigen Praxis bezüglich Preisverhandlungs- und Schiedsstellen-Verfahren. Eine realitätstreue Abbildung der Versorgung wird hier in der Regel über die Gewichtung von Präparaten mit Versorgungsanteilen erreicht. Die wirtschaftlichste zweckmäßige Vergleichstherapie in der Praxis entspricht nicht zwangsläufig der preisgünstigsten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> |   |

## 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 05.10.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): Ponesimod (Multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4862/2021-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ponesimod\\_D-702.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4862/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ponesimod_D-702.pdf) [zuletzt aufgerufen am 05.10.2021].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Fachinformation Zeposia® Hartkapseln, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023003> [zuletzt aufgerufen am 05.10.2021].

## 5.8 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 6. Oktober 2021   |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Multiple Sklerose), Nr. 1202, A21-83, Version 1.0, Stand: 13.09.2021   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Mit Ponesimod steht ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, zur Verfügung.</p> <p>Ponesimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-1-Modulator. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, der sich auf Lymphozyten befindet. Ponesimod blockiert den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Der Wirkmechanismus von Ponesimod bei Multipler Sklerose könnte auf der Verringerung der Lymphozytenmigration in das zentrale Nervensystem beruhen (1).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                 | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |            |   |   |  |  |   |   |  |  |
|---|--|--|------------|---|---|--|--|---|---|--|--|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>S. 3, Tab. 2 | <p><b><u>Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ponesimod</p> <table border="1" data-bbox="342 655 1214 1193"> <thead> <tr> <th data-bbox="342 655 521 719">Fragestellung</th> <th data-bbox="521 655 960 719">Indikation</th> <th data-bbox="960 655 1214 719">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="342 719 521 1023">1</td> <td data-bbox="521 719 960 1023"><b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</td> <td data-bbox="960 719 1214 1023">IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="342 1023 521 1193">2</td> <td data-bbox="521 1023 960 1193">erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<sup>b</sup></td> <td data-bbox="960 1023 1214 1193">Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer</p> | Fragestellung  | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | 1 | <b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist | IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung | 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup> | Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab |  |
| Fragestellung                                   | Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |            |   |   |  |  |   |   |  |  |
| 1   | <b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist   | IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung |            |   |   |  |  |   |   |  |  |
| 2   | erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie <sup>b</sup>  | Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab   |            |   |   |  |  |   |   |  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.<br/>IFN: Interferon; RMS: schubförmige Multiple Sklerose</p> <p><b><u>Bewertung der AkdÄ</u></b></p> <p>Die Unterscheidung in zwei Anwendungsgebiete ist für die AkdÄ adäquat und dem Versorgungskontext angemessen.</p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Bei der Fragestellung 1 wäre Ocrelizumab vor allem bei der sekundär progredienten MS (SPMS) als Unterform der RMS als ZVT geeignet. Für die schubförmig remittierende MS empfehlen die deutsche und die europäische Leitlinie Ocrelizumab vor allem bei hochaktivem Verlauf oder ungünstigen Prognosefaktoren (2;3).</p> <p>Zu der Nichtberücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 ist aus Sicht der AkdÄ Folgendes anzumerken:</p> <p>In der TENERE-Studie wurde die Wirksamkeit von Teriflunomid in beiden Dosierungen mit der von Interferon (IFN) beta-1a 44 µg s.c. verglichen. Diese Studie konnte keine Überlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a nachweisen. Da sie nicht als „Non-inferiority“-Studie konzipiert war, konnte sie jedoch auch keine Nichtunterlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a beweisen. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Therapieversagen, definiert als Auftreten eines bestätigten Schubereignisses oder als dauerhaftes Beenden der Behandlung aus jedweder Ursache. Hinsichtlich dieses Endpunktes war ein Unterschied zwischen Teriflunomid und IFN beta-1a nicht zu ermitteln, was jedoch nicht den Beweis einer Nichtunterlegenheit darstellt (4). Da in dieser Studie auch keine Überlegenheit hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression und Lebensqualität für sich allein gegenüber der IFN-Therapie gefunden wurde, sah der G-BA für Teriflunomid keinen Zusatznutzen gegenüber IFN beta-1a (5). Zudem liegt ein Cochrane-Review vor, das Teriflunomid mit Placebo vergleicht und zu dem Schluss kommt, dass nur eine geringe Evidenz für die Wirksamkeit von Teriflunomid auf schubbezogene Endpunkte vorliegt (6).</p> <p>In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird der Einsatz von Teriflunomid in der Indikation RMS bewertet und der Wirksamkeitskategorie 1 der krankheitsmodifizierenden Medikationen zugeordnet.</p> <p>Die DGN sieht in den Kategorien eine praktische Hilfestellung, ohne dass aus den Wirksamkeitskategorien eine feste Zuordnung zu einer Therapiesequenz oder einer Wirkstärke abgeleitet wird. Die Leitlinie empfiehlt zu Beginn der Erkrankung, sofern kein hochaktiver Verlauf vorliegt, Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 einzusetzen, wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken v. a. Beta-IFN und Glatirameroide ((2), S. 40, Empfehlung A25). Von Teriflunomid rät</p> | <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatiramacetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Teriflunomid aufgrund des teratogenen Potentials bei Frauen und Männern, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, eingeschränkt ist.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>die Leitlinie bei Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch ab.</p> <p>Die DGN-Leitlinie ist allerdings eine S2k-Leitlinie, die keine systematische eigene Analyse der Studienevidenz vorgenommen hat.</p> <p>Auch das Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper) der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) behandelt Teriflunomid: Die MSTKG führt Teriflunomid in ihrer Empfehlung 2 als geeignete Immuntherapie für die RMS auf (7).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der europäischen (3) und US-amerikanischen Leitlinie (8) sind nicht mit denen der deutschen S2k-Leitlinie identisch, ähneln ihnen aber in vielen Aussagen. Zum Beispiel wird in der Ersttherapie unter den DMD IFN, Glatirameroide, Dimethylfumarat und Teriflunomid keine Präferenz für einen der Wirkstoffe gesehen, sondern die patientenindividuelle Auswahl betont.</p> <p>Wenn sich die Festlegung einer ZVT somit vorzugsweise an der klinischen Praxis (und Leitlinien) orientieren soll, wäre ein Einschluss von Teriflunomid in die ZVT sachgerecht. Die Einteilung der DGN von Wirkstoffen in Wirksamkeitskategorien entspricht daher einer klinischen Praktikabilität, aber nicht immer einer detaillierten Evidenzanalyse.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bezieht sich auf diese Leitlinien und weicht daher von den vorgegebenen ZVT ab. Er wählt Teriflunomid als ZVT. Seine Argumente für die Nennung von Teriflunomid als ZVT bei der Fragestellung 1 stellt der pU im Modul 3A zusammenfassend wie folgt dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den Leitlinien wird Teriflunomid bei aktiver RMS als etablierter Wirkstoff für die Erstlinientherapie erwähnt.</li> <li>• Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine Priorisierung zwischen Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Beta-IFN erlaubt.</li> <li>• Alle Basistherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 (nach der deutschen Leitlinie) werden eingesetzt und verfügen über relevante hohe Verordnungsanteile.</li> <li>• Im Verlauf der letzten Jahre hat die Bedeutung der modernen oralen MS-Therapeutika (z. B. Dimethylfumarat und Teriflunomid) für den deutschen Versorgungskontext zugenommen.</li> <li>• Die im Nutzendossier zu Teriflunomid vorgelegten Daten (direkter und indirekter Vergleich mit IFN beta-1a) ergeben keinen Hinweis, dass Teriflunomid weniger wirksam ist als IFN beta-1a.</li> <li>• Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) kommt ebenfalls zum Schluss, dass der Behandlungseffekt von Teriflunomid im</li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Bereich des für Beta-IFN und Glatirameracetat beobachteten liegt.</p> <p>Das IQWiG folgt den Argumenten des pU nicht und weist in diesem Zusammenhang auf die nicht nachgewiesene Nichtunterlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a hin und darauf, dass der pU die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gehabt hätte.</p> <p>Zusammengefasst ist für die AkdÄ das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich der Nichtberücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für die Fragestellung 1 aus folgenden Gründen zunächst nachvollziehbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die EMA ((9), s. S. 86 und 88) weist darauf hin, dass für Teriflunomid vs. IFN beta-1a weder eine Überlegenheit noch Nichtunterlegenheit nachgewiesen wurde (TENERE-Studie). Hinzugezogene Neurologen halten Teriflunomid allenfalls für vergleichbar effektiv, weisen aber auf Probleme bei der Verträglichkeit hin. Die Mehrheit ist der Meinung, Teriflunomid solle nur eingesetzt werden bei Patienten, die gegenüber anderen Mitteln erster Wahl intolerant sind.</li> <li>2. Ein Cochrane-Review (6) weist auf die geringe methodische Qualität der einzigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von Teriflunomid vs. IFN beta-1a hin und hält die Effektivität von Teriflunomid vs. IFN beta-1a für nicht sicher beurteilbar.</li> </ol> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>3. Die Erwähnung in Leitlinien ist kein Beleg für Evidenz.</p> <p>4. Die Verwendung in der Versorgung könne ebenfalls nicht als Belege für Evidenz gelten.</p> <p>Unter Aspekten der deutschen Versorgungssituation erachtet es die AkdÄ andererseits für angemessen, den Nutzen von Ponesimod auch im Vergleich zu Teriflunomid zu betrachten (s. u.).</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Bei hochaktiver RMS mit sekundärer Progression wäre gemäß der deutschen und europäischen Leitlinie auch Ocrelizumab eine Option für die ZVT gewesen.</p>   |  |
|                 | <p><b><u>Studie OPTIMUM</u></b></p> <p>Auch wenn die Unsicherheiten für eine Berücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für die Fragestellung 1 noch nicht abschließend geklärt sind, sollte nach Auffassung der AkdÄ eine Bewertung der vom pU vorgelegten Studie OPTIMUM erfolgen, in der Ponesimod mit Teriflunomid verglichen wird (10).</p> <p>Bei OPTIMUM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, in der Patienten mit RMS (n = 1133) über 108 Wochen behandelt wurden. Die Behandlungsdauer ist für die Zulassung und für die Beurteilung eines Zusatznutzens angemessen.</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod in der Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OPTIMUM vor, in der Erwachsene mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurden. In dieser RCT wurde Ponesimod gegenüber Teriflunomid verglichen. Zum Zeitpunkt der Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung war der Wirkstoff Teriflunomid noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die am 15. September 2021 veröffentlichte Nutzenbewertung ist für die Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V daher ungeeignet, da sie sich mit der Fragestellung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auseinandergesetzt hat.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien</b></p> <p>Die Einschlusskriterien umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer und Frauen im Alter von 18 bis 55 Jahren</li> <li>• MS-Diagnose gemäß den überarbeiteten (2010) McDonald-Diagnosekriterien für MS mit rezidivierendem Verlauf von Beginn an (d. h. RRMS oder SPMS mit überlagerten Rezidiven)</li> <li>• Probanden, die einen oder mehrere dokumentierte Schübe mit Beginn im Zeitraum von 12 bis 1 Monat vor der EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Ausgangsbewertung oder zwei oder mehr dokumentierte Schübe mit Beginn im Zeitraum von 24 bis 1 Monat vor der EDSS-Ausgangsbewertung hatten, oder eine oder mehrere Gadolinium(Gd+)-Läsionen des Gehirns auf einer MRT-Untersuchung innerhalb von sechs Monaten vor der EDSS-Ausgangsbeurteilung</li> <li>• behandlungsnaiv oder vorbehandelt mit IFN beta-1a, IFN beta-1b, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat</li> <li>• EDSS-Score zwischen 0 und 5,5</li> </ul> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stillende oder schwangere Frauen</li> <li>• Patienten mit einer primär progredienten MS (PPMS)</li> </ul> <p><b><u>Bewertung der AkdÄ</u></b></p> | <p>Nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das IQWiG daher gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, auf der Grundlage des am 14. Juni 2021 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingegangenen Dossiers für die Patientenpopulation a) eine neue Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 Satz 1 SGB V durchzuführen. Gegenstand der Bewertung soll die Studie OPTIMUM sein, in der Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit RMS und aktiver Erkrankung untersucht wurde.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Die Kriterien für die Auswahl der Studienpopulation sind gut begründet und entsprechen den Empfehlungen der EMA-Leitlinien (11). Die demografischen Merkmale zu Studienbeginn stellen sich bei den Patienten wie bei MS-Studien üblich dar: Die Mehrheit der Patienten ist weiblich und Mitte dreißig. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten stammte aus Studienzentren in Europa und Russland. Die demografischen Ausgangsmerkmale sind zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Einschränkend sei angemerkt, dass Patienten &lt; 18 Jahre und &gt; 55 Jahre ebenso wie Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen und Medikationen ausgeschlossen waren.</p> <p>Die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn spiegeln einen typischen Patienten mit RMS wider, der DMD benötigt, und ähneln weitgehend den Patientenpopulationen der zuvor zugelassenen S1P-Rezeptor Modulatoren-Phase-3-Studien.</p> <p>Nur 37,4 % haben in den beiden Jahren zuvor DMD erhalten, 43,1 % überhaupt; das erscheint gering bei einem EDSS von im Mittel 2,6 und im Mittel 1,2–1,3 Schüben im Jahr zuvor und 1,7 in beiden Jahren zuvor. 97,5 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte eine RRMS, 2,5 % (n = 29) eine SPMS. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,64 Jahre. Etwa 35 % der Patienten wurden gemäß der im Studienprotokoll von OPTIMUM vordefinierten Kriterien als hochaktiv eingestuft. Für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zieht der pU dennoch die Gesamtpopulation der</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>OPTIMUM-Studie heran. Er begründet dies damit, dass die Erkrankungen in &gt; 80 % der Fälle gemäß EMA-Guideline 2015 nicht hochaktiv waren, wobei er die EMA-Kriterien („...distinction is based on a combination of persisting clinical relapses despite treatment and disease activity according to MRI-derived criteria.“) (11) modifiziert, aber nachvollziehbar anwendet (Modul 4B pU S. 53).</p> <p>Statistische Auswertung: Es wurde eine multiple Teststrategie, beginnend mit dem primären Endpunkt und einer nachfolgenden hierarchischen Testprozedur für die sekundären Endpunkte angewendet. Es wurden überwiegend Veränderungen der Werte vom Beginn und dem Ende der Doppelblindphase verglichen.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Bezüglich zahlreicher Merkmale sind zu vielen Parametern Subgruppenanalysen durchgeführt worden (Ergebnisse s. Modul 4B pU, S. 345 ff.).</p> <p>Wegen der multiplen Testungen sind die Ergebnisse schwer zu interpretieren. Einigermaßen verlässlich erscheint, dass die EDSS zu Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Schubrate und Zeit bis zum ersten Schub hatte: Interaktionstests mit <math>p &lt; 0,05</math> bspw. für EDSS bez. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; jährliche Schubrate bis Studienende; Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende (Modul 4B, Seite 351/1050).</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Positive Effekte von Ponesimod finden sich diesbezüglich lediglich bei EDSS ≤ 3,5 zu Baseline (Modul 4B, S. 366/1050 ff.).   |   |
|                 | <p><b><u>Endpunkte Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für einen neuen Wirkstoff für die Indikation RMS zu fordern.</p> <p><b><u>Bewertung der AkdÄ</u></b></p> <p>Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität für Ponesimod nicht ausgeschlossen werden, da die Größe der vorgelegten Studie nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen der neuen Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen. Es bieten sich andererseits keine Signale für eine erhöhte Mortalität unter Ponesimod.</p> <p>Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten weder einen geringeren Nutzen noch einen Zusatznutzen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Primärer Endpunkt der Studie OPTIMUM war die jährliche Schubrate (ARR) am Studienende nach 108 Wochen im Vergleich zu Teriflunomid.</p> <p>Ein Rückfall wurde als Anstieg der EDSS kombiniert mit den Functional Systems [FS] Scores definiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren folgende Veränderungen nach 108 Wochen Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiguesymptome gemessen an der Symptomdomäne des Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire (FSIQ-RMS)</li> <li>• Combined Unique Active Lesions (CUALs)</li> <li>• Zeit der Confirmed Disability Accumulation (12 Wochen)</li> <li>• Zeit der Confirmed Disability Accumulation (24 Wochen).</li> </ul> <p>Weitere exploratorische sekundäre Endpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung des Hirnvolumens</li> <li>• kumulative Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen</li> <li>• Gd+-Läsionen</li> <li>• Zeit bis zum ersten bestätigten Rückfall</li> <li>• No Evidence of Disease Activity (NEDA-3 und NEDA-4)</li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte entspricht dem heutigen Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere haben aber eine Bedeutung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und für den weiteren Krankheitsverlauf.</p> <p>Beim primären Endpunkt, der mittleren jährlichen Schubrate, erwies sich Ponesimod dem Teriflunomid signifikant überlegen; das Ausmaß der Überlegenheit ist klinisch für die Patienten relevant.</p> <p>Ebenso ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Ponesimod in Bezug auf die Zunahme der Fatiguesymptomatik, gemessen mit dem FSIQ-RMS. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist aber aus verschiedenen Gründen unsicher (fehlende Daten, unbekannter Effekt der Vergleichsmedikation; siehe FDA Summary Review, S. 2–3 (12)).</p> <p>Bei der nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression ergab sich eine numerische, jedoch keine signifikante Überlegenheit von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Hierzu sei angemerkt, dass Teriflunomid gegenüber Placebo in Zulassungsstudien einen signifikanten Effekt auf die über drei Monate bestätigte Behinderungsprogression gegenüber Placebo aufwies.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Bei allen radiologisch ermittelten exploratorischen Endpunkten, einschließlich des Hirnvolumens, erwies Ponesimod sich als Teriflunomid zum Teil deutlich überlegen. Ebenso ergab sich bei den multiparametrischen Maßen der Krankheitsaktivität (NEDA-3 und NEDA-4) ein signifikanter Vorteil zugunsten der Ponesimod-Behandlung. Dieses könnte auf eine relevante Reduktion des entzündlichen Krankheitsgeschehens hindeuten. Diese Endpunkte besitzen jedoch keine unmittelbare Patientenrelevanz und müssen als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (13) und der kognitiven Beeinträchtigung angesehen werden (14).</p> <p>Aus den klinischen Daten lässt sich ein Zusatznutzen gegenüber der Teriflunomid-Therapie ableiten, was durch die bildgebenden Befunde gestützt wird.</p> <p><b>Patient-Reported Outcomes (PRO)</b></p> <p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem patientenbasierten Quality of Life 36-Item Short Form Health Survey (SF-36v2) als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfasst. Dieser Test ist patientenrelevant und erfasst Aspekte der physischen (SF-36v2 PCS-Score) und der mentalen (SF-36v2 MCS-Score) gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den Mittelwert des Gesamtscore ergaben sich keine relevanten und signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Ponesimod und Teriflunomid. Dementsprechend wurde auf eine formale statistische Auswertung verzichtet (15). Im jetzt eingereichten</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Dossier wird der reduzierte Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS (Physical Component Summary) bis Woche 108 als signifikanter Vorteil angeführt. Die Mittelwerte des SF-36-Score PCS und des SF-36-Score MCS zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig die Responderanalyse für den SF-36-Score MCS. Nachstehend sind ausgewählte Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten der OPTIMUM-Studie aufgeführt.</p> <p><b>Ergebnisse Endpunkte Nutzen (Ponesimod vs. Teriflunomid)</b></p> <p><u>Jährliche Schubrate bis Studienende</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schübe/Personenjahr 0,216 vs. 0,303; relatives Risiko (RR) 0,695 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,570–0,848; p = 0,0003</li> </ul> <p><u>Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR) 0,751 (95 % CI 0,614–0,918); p = 0,0052</li> </ul> <p><u>Patienten mit Schub</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 166 (29,3 %) vs. 223 (39,4 %) Patienten; RR 0,848 (95 % CI 0,0737–0,975); p = 0,0208</li> </ul> <p><u>Behinderungsprogression über &gt; 24 Wochen (EDSS-Zunahme je nach Ausgang: um ≥ 1,5 bei 0; um ≥ 1 bei 0–5; um ≥ 0,5 bei ≥ 5)</u></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 46 (8,1 %) vs. 56 (9,9 %) Patienten; HR 0,837 (95 % CI 0,567–1,237); p = 0,3729</li> </ul> <p><u>Fatigue</u> (FSIQ-RMS, Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 208 (36,7 %) vs. 256 (45,2 %) Patienten; RR 0,811 (95 % CI 0,704–0,934); p = 0,0036</li> </ul> <p><u>Läsionslast im MRT</u> (jährliche Rate aktiver kombinierter Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Studienende)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Läsionen/Jahr: 1,559 vs. 3,481; RR 0,444 (95 % CI 0,364–0,542); p = &lt; 0,0001</li> </ul> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> (Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65 (11,5 %) vs. 103 (18,2 %) Patienten; RR 0,630 (95 % CI 0,472–0,840); p = 0,0016</li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen – Krankheitsschübe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EDSS (IRT)-Score zu Baseline</li> <li>2. ≤ 3,5: HR 0,63 (95 % CI 0,50–0,80); p = 0,0001</li> <li>3. &gt; 3,5: HR 1,28 (95 % CI 0,85–1,91); p = 0,2316</li> </ol> </li> <li>2. jährliche Schubrate bis Studienende             <ol style="list-style-type: none"> <li>4. EDSS (IRT)-Score zu Baseline</li> <li>5. ≤ 3,5: RR 0,60 (95 % CI 0,47–0,76); p &lt; 0,0001</li> </ol> </li> </ol> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>6.</b> &gt; 3,5: RR 1,14 (95 % CI 0,79–1,66); p = 0,4881</p> <p>3. Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende</p> <p><b>7.</b> EDSS (IRT)-Score zu Baseline</p> <p><b>8.</b> ≤ 3,5: Risikodifferenz (RD) –13,20 % (95 % CI –19,40 bis –7,10); p &lt; 0,0001</p> <p><b>9.</b> &gt; 3,5: RD 10,10 % (95 % CI (–4,60 bis 24,80); p = 0,1788</p> <p><b>Endpunkte Schaden</b></p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die Sicherheitsdatenbasis ist für den derzeitigen Entwicklungsstand von Ponesimod akzeptabel, aber nicht vergleichbar mit den Erfahrungen mit anderen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung von MS, die seit Jahren klinisch verwendet werden. Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen der Medikation reversibel. Die beobachteten zum Therapieabbruch führende UE (TEAE) entsprechen, soweit derzeit beurteilbar, denen anderer S1P-Rezeptor-Modulatoren.</p> <p>In der Studie OPTIMUM war die Häufigkeit der UE unter Ponesimod und Teriflunomid mit 88,8 % und 88,2 % vergleichbar. Der Anteil der durch UE bedingten Therapieabbrüche war im Ponesimod-Arm mit 8,7 % höher als der unter Teriflunomid mit 6,0 %. Die häufigsten Gründe waren Nebenwirkungen, die typisch sind für S1P-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>RezeptorModulatoren: Dyspnoe (1,1 % Ponesimod vs. 0 % Teriflunomid), erhöhte Alanin-Aminotransferase (0,9 % vs. 1,1 %) und Makulaödem (0,9 % vs. 0 %).</p> <p>Aus diesen Ergebnissen kann weder ein Zusatznutzen noch ein größerer Schaden abgeleitet werden. Nachstehend sind die wichtigsten Einzelergebnisse aufgeführt.</p> <p><b>Ergebnisse Endpunkte Schaden (Ponesimod vs. Teriflunomid)</b></p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 502 (88,8 %) vs. 499 (88,2 %); RR 1,008 (95 % CI 0,996–1,051); p = 0,7172</li> </ul> <p><u>Schwere UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 (6,9 %) vs. 26 (4,6 %); RR 1,503 (95 % CI 0,928–2,434); p = 0,0980</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 49 (8,7 %) vs. 46 (8,1 %); RR 1,067 (95 % CI 0,726–1,568), p = 0,7410</li> </ul> <p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 49 (8,7 %) vs. 34 (6,0 %); RR 1,444 (95 % CI 0,947–2,201); p = 0,0878</li> </ul> <p><u>Spezifische UE</u></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Leber- und Gallenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 145 (25,7 %) vs. 82 (14,5 %); RR 1,771 (95 % CI 1,387–2,262); p &lt; 0,0001</li> </ul> <p>Lungenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 (8,0 %) vs. 15 (2,7 %); RR 3,005 (95 % CI 1,695–5,328); p = 0,0002</li> </ul> <p>Krampfanfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 (1,4 %) vs. 1 (0,2 %) RR 8,014 (95 % CI 1,006–63,867); p = 0,0494</li> </ul> <p><u>Todesfälle</u></p> <p>Bis März 2020 wurden in MS- und Nicht-MS-Studien in den Ponesimod-Armen insgesamt drei Todesfälle verzeichnet. Sowohl die EMA als auch die FDA (U. S. Food and Drug Administration) sehen diese nicht in kausalem Zusammenhang mit der Gabe von Ponesimod. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.</p> <p>In der OPTIMUM-Studie traten im Ponesimod-Arm kein Todesfall und im Teriflunomid-Arm zwei (wahrscheinlich koronare) Todesfälle auf.</p> <p><b>Studie OPTIMUM: Bewertung der AkdÄ</b></p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Die vorgelegte Phase-III-Studie mit auf Studienebene geringem Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass Ponesimod einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität hat, der demjenigen von Teriflunomid signifikant überlegen ist. Die Reduktion der ARR um ca. 30 % durch Ponesimod gegenüber Teriflunomid ist klinisch relevant. Sie wird ausschließlich bei Patienten mit einem EDSS <math>\leq</math> 3,5 vermindert. Die Reduktion der Fatigue-Verschlechterung in etwa zwei Jahren um ca. 20 % wird in Übereinstimmung mit dem FDA-Review als fraglich relevant bewertet (12). Behinderungen werden durch eine Behandlung mit Ponesimod nicht günstig beeinflusst.</p> <p>Ein Vorteil gegenüber Teriflunomid bezüglich der Wirkung auf die Krankheitsprogression lässt sich nicht erkennen, wobei Teriflunomid selbst die Krankheitsprogression gegenüber Placebo reduziert. Wegen der geringen Anzahl entsprechender Patienten lässt sich die Wirkung auf eine SPMS ebenfalls nicht abschätzen.</p> <p>Dem beschriebenen therapeutischen Zusatznutzen von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid stehen keine bisher erkennbaren Nachteile bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. Selten auftretende, dann jedoch möglicherweise SUE können aber noch nicht endgültig eingeschätzt werden, da die bisher untersuchte Patientenpopulation klein und stark selektiert ist. Die mit dem Wirkmechanismus verbundenen und von anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren bekannten Risiken verdienen jedoch erhöhte Aufmerksamkeit, z. B. opportunistische Infektionen, progressive</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>multifokale Enzephalopathie, kutane Malignome, Lymphome, Makulaödem, Beeinträchtigung von Lungen- und Leberfunktion. Gravierende Herzrhythmusstörungen sind unter der Titration offenbar nicht aufgetreten, die beobachteten Bradykardien (2,1 %) waren klinisch nicht relevant.</p>  |   |
|                 | <p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Für die <b>Fragestellung 1</b> sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, da vom pU keine Studiendaten vorgelegt wurden, die Ponesimod mit der vom G-BA festgelegten ZVT vergleichen.</p> <p>Da Teriflunomid im derzeitigen Versorgungskontext als krankheitsmodifizierende Therapie etabliert ist (2;3;7;8), wäre es nach Einschätzung der AkdÄ sinnvoll, die Ergebnisse der Studie OPTIMUM in die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod für das Anwendungsgebiet RMS einzubeziehen. Die Studie weist darauf hin, dass die ARR durch Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid signifikant reduziert wird. Insgesamt würde die AkdÄ einen geringen Zusatznutzen sehen, der auf Patienten mit einem EDSS <math>\leq</math> 3,5 zu Baseline begrenzt ist. Da alle Daten zur klinischen Wirksamkeit in nur einer Studie erhoben wurden und der AkdÄ der detaillierte Studienbericht zur Studie OPTIMUM nicht vorliegt, würde die AkdÄ aus diesen Ergebnissen nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten. Aufgrund der noch beschränkten Erfahrung mit Ponesimod lässt sich bezüglich der Sicherheit kein Zusatznutzen oder höherer Schaden ableiten.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Eine Gleichwertigkeit von Teriflunomid mit den Beta-IFN für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 gilt als nicht belegt. Wie vom IQWiG angemerkt, sollte der pU auf Basis der Studie OPTIMUM einen adjustierten indirekten Vergleich von Ponesimod gegenüber Beta-IFN mit Teriflunomid als Brückenkomparator durchführen. Die Ergebnisse könnten dazu dienen, eine Neubewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT vorzunehmen.</p> <p>Für die <b>Fragestellung 2</b> sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, da keine Daten vom pU vorgelegt wurden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</p> |   |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT sieht die AkdÄ analog dem IQWiG einen Zusatznutzen für Ponesimod mangels Daten als nicht belegt an.</p> <p>Die AkdÄ sieht allerdings für Ponesimod einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid für Patienten mit einem EDSS <math>\leq 3,5</math> zu Baseline. Der Beschluss sollte auf ein Jahr begrenzt werden. Der pU sollte aufgefordert werden, einen indirekten Vergleich von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT auf Basis der Studie OPTIMUM mit Teriflunomid</p>                  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>als Brückenkomparator vorzunehmen und entsprechende Ergebnisse vorzulegen.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Ponesimod einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als nicht belegt an.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Ponvory® 2 mg/3 mg/4 mg/5 mg/6 mg/7 mg/8 mg/9 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: [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](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) (letzter Zugriff: 23. September 2021). Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 17. Februar 2021.
3. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
4. Vermersch P, Czonkowska 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: 705-716.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Teriflunomid: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 23. September 2021). Berlin, 20. März 2014.
6. He D, Zhang C, Zhao X et al.: Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD009882.
7. Wiendl H, Gold R, Berger T et al.: Kommentar der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur S2k-Leitlinie Multiple Sklerose; Leserbrief zu Berthele A, Hemmer B (2021) S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 2021; 4: 319-326.
8. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA et al.: Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 789-800.
9. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® - Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002514/WC500148684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf) (letzter Zugriff: 5. Oktober 2021). EMA/529295/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. 27. Juni 2013.
10. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al.: 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; 78: 558-567.
11. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf) (letzter Zugriff: 23. September 2021). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.

12. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary Review (Ponvory, Ponesimod) Application number 213498Orig1s000: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/213498Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213498Orig1s000SumR.pdf) (letzter Zugriff: 23. September 2021). 18. März 2021.
13. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
14. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.
15. European Medicines Agency (EMA): Ponvory® – Ponesimod: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 23. September 2021). Amsterdam, 25. März 2021.

## 5.9 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose e.V

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 23.09.2021  |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory®) – A21-83   |
| Stellungnahme von | <p>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA<br/>           Chefarzt<br/>           Klinik für Neurologie<br/>           Klinikum Würzburg Mitte<br/>           Salvatorstr. 7<br/>           97074 Würzburg</p> <p>PD Dr. med. Clemens Warnke<br/>           Oberarzt<br/>           Klinik und Poliklinik für Neurologie<br/>           Universitätsklinik Köln<br/>           Kerpener Straße 62<br/>           50937 Köln</p> <p>Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani<br/>           Ärztlicher Direktor Fachklinik Dietenbronn<br/>           Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm<br/>           Oberer Eselsberg 45<br/>           D-89081</p> <p>Im Namen des<br/>           Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose<br/>           (KKNMS) – Fachausschuss Versorgungsstrukturen<br/>           Internet: <a href="http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de">www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</a></p> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: KKNMS

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Es kann nicht akzeptiert werden, dass für die Dossier-Bewertung kein externer Sachverständiger (Berater/-in zu medizinisch-fachlichen Fragen) eingebunden wurde. Personen aus dem Kreis der Verfasser dieser Stellungnahme (M.M und C.W) hatten ihre Bereitschaft zur Mitarbeit beim IQWiG angezeigt und sich fristgerecht beworben, wurden aber mit Verweis auf interne Kriterien nicht berücksichtigt. Wenn somit trotz Interesse und Verfügbarkeit kompetenter Berater tatsächlich kein externer Sachverständiger gefunden wurde, dann stellt sich die Frage, ob die Kriterien des IQWiG zur Auswahl eines Sachverständigen zeitgemäß sind. Die Behauptung, dass bei den Fachgesellschaften wegen Unterstützung angefragt wurde, kann weder im KKNMS noch durch die DMSG (die beiden wesentlichen Ansprechpartner für Fachfragen zur MS) nachvollzogen werden.</p> <p>Wenn die Bewertung – wie angegeben - unter Einbindung von Betroffenen, beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt worden ist, so ist anzugeben, wer hier in welchem Auftrag beraten hat und welche Interessenskonflikte bestanden haben. Zudem fragen wir uns beim aufmerksamen Lesen der Bewertung, an welchen Stellen der Input von Betroffenen überhaupt benötigt wurde, nachdem ja der pU - lt. Dossier-Bewertung – zu beiden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen konnte.</p> |   |

Stellungnehmer: KKNMS

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Nachdem nun aktuell 4 unterschiedliche S1P Modulatoren zur Behandlung der MS zugelassen wurden, besteht tatsächlich ein allgemeines Interesse klinisch tätiger Ärzte an einer verlässlichen Nutzenbewertung. Wenn demnach der G-BA eine Gruppe erfahrener Biostatistiker beauftragt, den Nutzen einer weiteren Substanz aus der Substanzklasse der S1P Modulatoren zu bewerten, hätte hier eine Chance bestanden valide Informationen zu generieren. Man hätte sich eine Netzwerk-Metaanalysen der vier verfügbaren S1P-Modulatoren und weitere indirekte Vergleiche durch die Berücksichtigung und Integration von Registerdaten gewünscht. Die Bewertung von Ponesimod hätte die Chance einer relevanten Nutzenbewertung geboten - vielleicht wäre durch eine differenzierte Auswertung ein für klinisch tätige Ärzte relevanter Nutzen identifiziert worden oder es wäre herausgearbeitet worden, dass es sich um ein „Me-too“ Präparat handelt. Das KKNMS ist der Meinung, dass es in der heutigen Zeit nicht mehr ausreicht, die gleichen Strategien zur Dossier-Bewertung anzuwenden, wie in den vergangenen Jahren. Aufgrund der Vielzahl an verfügbaren Optionen wird eine solche Bewertung dem eigentlichen Sinn des AMNOG-Prozesses nicht mehr gerecht.</p> |   |
| <p>Die Dossierbewertung von Ozanimod (Auftrag A20-59) bescheinigt Ozanimod für die Fragestellung 1 (die analog zur Fragestellung 1 von Ponesimod formuliert ist) einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ozanimod wurde innerhalb seiner Zulassungsstudien gegen Interferon-beta 1a getestet. Hier wurde im Vergleich zu Interferon beta-1a eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gezeigt, in etwa in der</p>  |   |

Stellungnehmer: KKNMS

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Größenordnung wie Ponesimod gegenüber der etablierten oralen Erstlinientherapie Teriflunomid. Sowohl bei Ozanimod als auch bei Ponesimod handelt es sich um selektive S1P Modulatoren, die im Falle von Ozanimod an S1P1 und S1P5, und im Falle von Ponesimod ausschließlich an S1P1 binden. Trotz dieser Unterschiede in der Selektivität gehen MS-Experten davon aus, dass es sich um Medikamente derselben Wirkstoffklasse handelt, die sowohl hinsichtlich ihrer Effektivität als auch hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils einem Klasseneffekt unterliegen. Daher ist es aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar, weil nicht plausibel, dass Ozanimod einen beträchtlichen Zusatznutzen haben soll, während für Ponesimod keinerlei Zusatznutzen festgestellt werden kann. Wir würden daher dringend raten, diesen beträchtlichen Widerspruch innerhalb der Nutzenbewertung von MS-Therapeutika aufzuheben.</p> |   |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KKNMS

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
| S4, Z1ff        | <p>Anmerkung:</p> <p>Es fällt tatsächlich aus heutiger Sicht schwer zu verstehen, warum Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie einer oralen Substanz, die eine Zulassung zur Behandlung der aktiven RMS als Erstlinien Therapie besitzt, als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen wird – und stattdessen für die Fragestellung 1 Interferon-beta Präparate, Glatirameracetat und (schwer nachvollziehbar) Ocrelizumab benannt werden. Seit der Verfügbarkeit oraler Substanzen für die Erstlinientherapie reduzieren sich die Verordnungen der injizierbaren Therapien, ein Vergleich mit Teriflunomid entspricht daher viel eher der aktuellen klinischen Realität (s. Leitlinien der DGN). Ocrelizumab wird nach aktuellen Leitlinien einer völlig anderen Wirkstoffkategorie zugeordnet und ist daher aus klinischer Sicht als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Auswahl einer oralen Substanz als aktiver Komparator in einer Zulassungsstudie ist daher zeitgemäß, zudem wird die Studiendurchführung einer double-blind, double-dummy Studie vereinfacht.</p> | <p>Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ponesimod war insbesondere der aktuelle Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Therapie der Multiplen Sklerose im deutschen Versorgungskontext. So wurde seitens der Kliniker vorgebracht, dass Teriflunomid in der Versorgung etabliert sei und regelhaft eingesetzt werde. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider. Übereinstimmend wird in den Leitlinien der Wirkstoff Teriflunomid gleichrangig zu den Interferonen, Glatirameracetat und Dimethylfumarat empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. Die Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat werden folglich als zweckmäßige Therapieoptionen für therapie-naive Erwachsene und vorbehandelte Erwachsene mit nicht hochaktiver Erkrankung ergänzt.</p> |

Stellungnehmer: KKNMS

| Seite,<br>Zeile       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------|--|---|
|                       | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung von Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>  |   |
| S 20,<br>Tabelle<br>4 | <p>Anmerkung:</p> <p>In der zusammenfassenden Bewertung wird angegeben, der Zusatznutzen für die vordefinierte Fragestellung sei nicht belegt. Man fragt sich hier, ob diese Formulierung überhaupt zulässig ist – wenn letztlich keine Aktion erfolgt ist, kann letztlich doch kein bewertendes Statement, dass dann ggf. auch an Patienten kommuniziert wird, abgegeben werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nachdem sich noch nicht bemüht wurde, eine sinnvolle Bewertung durchzuführen, müsste die zusammenfassende Bewertung doch eher als „nicht möglich“ klassifiziert werden. Eine Dossier-Bewertung wurde ja faktisch nicht durchgeführt. Wir fordern eine andere Wortwahl bzw. eine transparente Graduierung, wann das Statement „Zusatznutzen nicht belegt“ verwendet werden darf.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. 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; 78(5): 558-567.

Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 [online]. 2021

Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 215

Dossierbewertung Ozanimod. IQWiG Bericht Nr. 980 vom 13.10.2020. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf)

### 5.10 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 6.10.2021   |
| Stellungnahme zu  | Ponesimod (Ponvory)   |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Dr. Andrej Rasch |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG 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. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist sowie (B) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Für (A) legt der G-BA Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab als Vergleich fest. Für (B) wird Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) wird die direkt vergleichende Studie von Ponesimod mit Teriflunomid als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller sieht hierfür hingegen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für (B) wird seitens des Herstellers kein Zusatznutzen beansprucht.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Ponesimod**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Oktober 2021  
von 10.00 Uhr bis 11.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Heymann

Frau Theisen

Herr Dr. Möller

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

Herr Beye

Frau Giesl

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

Herr Dr. Ettle

Frau Vogelmann

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

Herr Dr. zu Eulenburg

Frau Dr. Gabriele Sommer

Angemeldete Teilnehmende für das **Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.:**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Dr. Behre

Frau Gehmacher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Steinl

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Hohmann

Herr Altmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. von Brevern

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Ponesimod begrüßen. Bei unserer Anhörung geht es um die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung vom 13. September 2021. Ich möchte zunächst Herrn Professor Hecken entschuldigen, der heute Morgen sehr kurzfristig zu einem anderen Termin musste. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unabhängiges Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender dieses Arzneimittelausschusses.

Zunächst einmal möchte ich mitteilen, dass schriftliche Stellungnahmen zu diesem Wirkstoff vom pU, Janssen-Cilag, eingegangen sind; weitere pharmazeutische Unternehmer sind Merck Serono, Novartis Pharma, Sanofi-Aventis, Biogen GmbH, Roche, Bristol-Myers Squibb. Weiterhin haben die AkdÄ und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie der vfa Stellungnahmen eingereicht.

Wie immer bei diesen Anhörungen führen wir ein Wortprotokoll. Ich muss deshalb die Anwesenheitsliste formell feststellen. Vom pU sollten Herr Dr. Jörn Sindern, Frau Dr. Heymann, Frau Theisen und Herr Dr. Möller da sein, von der AkdÄ Herr Dr. von Brevern und Herr Dr. Wille – das müssen wir noch offenlassen – und Herr Professor Mäurer vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose, Herr Fabian Beye

(Frau Giesl, Merck Serono: Dürfte anwesend sein, hat nur noch keinen Ton!)

–und Frau Giesl von Merck Serono, Herr Dr. Ettle und Frau Vogelmann von Novartis, Herr Dr. zu Eulenburg von Sanofi – ist noch nicht anwesend – und Frau Dr. Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Ich bin anwesend, Herr zu Eulenburg ist auch anwesend; er hatte nur seinen Lautsprecher noch nicht angestellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Alles gut. Dann können wir seine Anwesenheit auch feststellen. Frau Dr. Simone Behre und Frau Bettina Gehmacher von Biogen, Frau Dr. Steinl und Herr Dr. Flacke von Roche Pharma, Frau Lina Hohmann und Herr Altmann von Bristol-Myers Squibb und schließlich Herr Dr. Rasch vom vfa. Sind weitere Personen, die ich nicht aufgerufen habe, hier in dieser Konferenz? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich war wahrscheinlich noch nicht drin im System.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann halten wir für das Protokoll fest: Herr Dr. Wille ist auch da. Seien Sie herzlich willkommen, Herr Dr. Wille.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pU. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Sindern, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ponesimod ist angezeigt für Patienten mit RMS und aktiver Erkrankung. Wir haben die beiden Teilanwendungsgebiete RMS I und RMS II, und mit den einleitenden Worten möchte ich insbesondere auf die RMS I eingehen, wo wir einen Zusatznutzen sehen.

Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Für das Dossier und die Fragen dazu sind Frau Dr. Heymann und Frau Theisen verantwortlich, beide aus der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Möller ist Mediziner und heute für die medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die MS ist eine chronisch progressive Autoimmunerkrankung, bei der es mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einer stetigen Behinderungsprogression kommt. Die Lebenserwartung ist bei MS-Patienten um sieben bis 14 Jahre geringer als in der Gesamtbevölkerung. In den

letzten Jahren wurden viele neue Wirkstoffe für die MS zugelassen, die die Therapielandschaft verändert haben. Dennoch ist die MS eine therapeutische Herausforderung, die darin besteht, für die individuellen Krankheitsverläufe die Therapie zu finden, um insbesondere die Schubrate sowie Dauer und Schwere der Schübe zu reduzieren und die Progression der Behinderung zu verzögern. Die OPTIMUM-Studie, die wir vorgelegt haben, wird den Ansprüchen gerecht, die heute aus medizinischer Sicht an eine Studie im Therapiegebiet der MS gestellt werden. Sie hat erstens eine Laufzeit von zwei Jahren, die Einschlusskriterien erlauben zweitens die Zuordnung der Patienten zu dem gegebenen Anwendungsgebiet der RMS I, und drittens handelt es sich um eine aktiv kontrollierte Studie.

Auf die medizinische Sicht zu diesen drei Punkten will ich zunächst weiter eingehen. Erstens. Eine Studiendauer von zwei Jahren ist erforderlich, um bei dieser chronischen Erkrankung die Wirksamkeit, insbesondere hinsichtlich der Behinderungsprogression und Schubreduktion beurteilen zu können, aber auch um Verträglichkeit und Sicherheit vergleichen zu können. Zweitens. In den letzten Jahren hat sich die Charakterisierung der Zielpopulation verändert bzw. sie wird heute differenzierter als vor etwa zehn Jahren beschrieben. Zu dieser Weiterentwicklung im Anwendungsgebiet gehört, dass zwischen aktiven und hochaktiven Formen sowie mit und ohne Vorbehandlung unterschieden wird. Diese Differenzierung hat zum einen Eingang in die Formulierung der Zulassungen gefunden, zum anderen auch zu der Aufteilung des Anwendungsgebietes in der Nutzenbewertung in RMS I und RMS II durch den G-BA.

Damit geht einher, dass die aktuellen Therapien anhand ihrer Wirksamkeit und der Verlaufsform der Erkrankung klassifiziert werden können. Die Leitlinien sowie das Positionspapier der MSTKG empfehlen für die RMS I alle Vertreter der Basistherapeutika. Auch in der Nutzenbewertung ordnet der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien in Teilanwendungsgebieten RMS I und RMS II entsprechend zu. Zu den in der RMS I als Bestandteil der Basistherapeutika empfohlenen Wirkstoffen gehört auch das Teriflunomid. Damit komme ich zum dritten Punkt, dem aktiven Komparator, den wir in der OPTIMUM-Studie gewählt haben und zu der aus unserer Sicht heute in der Anhörung wichtigsten Frage: Ist Teriflunomid ein in der Nutzenbewertung geeigneter Komparator? Ist ein Vergleich gegen Teriflunomid in der Nutzenbewertung für das Teilanwendungsgebiet RMS I aussagekräftig? Das ist aus unserer Sicht der Fall. Diese Frage sollte aus unserer Sicht heute hier besprochen werden.

Dafür spricht in erster Linie die Stellung, die Teriflunomid mittlerweile evidenzbasiert sowohl in der Leitlinie als auch im Positionspapier der MSTKG einnimmt. Hier wird Teriflunomid als Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung der Multiplen Sklerose neben dem Beta-Interferon, Glatirameracetat und Dimethylfumarat geführt. Diese vier Wirkstoffe sind die sogenannten Basistherapeutika. Dabei besteht innerhalb der Basistherapeutika keine Präferenz aufgrund einer Über- oder Unterlegenheit eines der Wirkstoffe. Insbesondere für therapienaive Patienten mit MS ist Teriflunomid innerhalb der Basistherapeutika nicht nur in der Sicherheit und Verträglichkeit, sondern auch in der Wirksamkeit eine vorteilhafte und empfohlene Therapieoption.

Die Langzeitdaten der Extensionsstudien der Phase-III-Studien mit Teriflunomid erlauben evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid von bis zu neun Jahren. Aus diesen Daten folgert die dieses Jahr aktualisierte deutsche Leitlinie einen anhaltenden Effekt ohne neue Sicherheitssignale. Daher kann Teriflunomid bei den therapienaiven Patienten mit MS und den Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, also im Teilanwendungsgebiet RMS I, aus unserer Sicht als geeignet bei einem aussagekräftigen Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung angesehen werden. Weil Teriflunomid auch medizinisch wissenschaftlich relevant ist, wird es als Komparator in weiteren Studien mit anderen in der Entwicklung befindlichen Substanzen im Therapiegebiet angewendet. Teriflunomid wird daher auch in Zukunft als relevanter Komparator eine Rolle spielen.

Die OPTIMUM-Studie hat signifikante Vorteile von Ponesimod gegenüber Teriflunomid in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt. Unter Ponesimod erleiden weniger Patienten in der Teilpopulation RMS I einen Schub. Die Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu dem aktiven Komparator beträgt dabei 30 Prozent. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil für Patienten, die unter Ponesimod im Durchschnitt nur alle 4,6 Jahre, unter Teriflunomid im Durchschnitt alle 3,3 Jahre einen Schub haben. In Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression steht Ponesimod dem Komparator Teriflunomid nicht nach. Dabei wird Teriflunomid in der RMS I hinsichtlich der Vermeidung von Behinderungsprogression durchaus als wirksam erachtet. Die Wirksamkeit in der Behinderungsprogression unter Ponesimod ist konsistent zu den positiven signifikanten Effekten, die bei den schubassoziierten Endpunkten ebenfalls zu beobachten sind. Der Vorteil von Ponesimod hinsichtlich der reduzierten Krankheitsaktivität zeigt sich auch in den MRT-Parametern.

Da die MS durch schwere, die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome gekennzeichnet ist und die Patienten bereits in frühen Lebensphasen betroffen sind, ist es ein wichtiges Behandlungsziel, langfristig eine Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden. Bei Ponesimod zeigt sich eine Verringerung des relativen Risikos bei einer Verschlechterung im SF-36 Summenscore PCS und somit konsistent zum Vorteil in der Morbidität, auch ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt zeigt Ponesimod eine höhere Wirksamkeit bei ausgeglichenem Sicherheitsprofil gegenüber Teriflunomid. Daher ist aus unserer Sicht die OPTIMUM-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung geeignet, und sie belegt in den Kategorien der Morbidität und Lebensqualität einen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Darstellung. Ich habe im Anschluss an Ihre Darstellung an die Kliniker die Frage: Welchen Stellenwert hat der Wirkstoff Teriflunomid in der Praxis in der Behandlung der schubförmigen MS bei therapienaiven Erwachsenen sowie bei vorbehandelten Erwachsenen mit nicht hochaktiver Erkrankung? Denn das ist hier eine der entscheidenden Fragen. Wer könnte dazu von den Klinikern Stellung nehmen? – Herr Professor Mäurer, bitte schön.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich will gerne dazu Stellung nehmen, weil es in Bezug auf diese Nutzenbewertung eine sehr wichtige Frage ist. Teriflunomid ist ein orales Basismedikament – das kann man aus klinischer Sicht komplett unterstützen – und mittlerweile in der Therapie der MS auf diesem Segment sehr gut angekommen, weil es eine orale Therapie ist, die wesentlich weniger Belastung für den Patienten mitbringt als die Interferonpräparate, das Copaxone. Es gibt eine Studie, die zumindest eine Gleichwertigkeit andeutet, die TENERE-Studie, die die beiden Substanzen verglichen hat, aber ich denke, in der klinischen Anwendung setzen wir dieses Präparat mittlerweile gleichwertig im Bereich dieses Segmentes ein. Das kann man insoweit bestätigen. Wir merken, dass die Injektionstherapien immer mehr heruntergehen, weil die oralen Therapien bei den Patienten zunehmend beliebter sind.

Vielleicht darf ich aus wissenschaftlicher Sicht noch anfügen: Wenn man heutzutage eine Studie mit relativ gut verträglichen oralen Medikamenten macht, wie zum Beispiel die S1P-Modulatoren, ist es vom Studiendesign her durchaus interessanter, wenn man eine Vergleichssubstanz wie Teriflunomid nimmt, die ebenfalls in der Anwendung kaum Probleme macht. Wenn Sie heutzutage dieses double blind Double-Dummy-Design mit einem Injektion durchzuführen, haben Sie immer die Verzerrung, dass Sie das als Patient merken, wenn Sie ein Interferonpräparat bekommen. Deshalb: Aus Studiendesignsicht kann ich das absolut verstehen, dass immer mehr Studien mit Teriflunomid als Vergleichssubstanz gemacht werden, wenn die zu prüfende Substanz eine orale Therapie ist, die ein relativ ausgeglichenes und gutes Nebenwirkungsprofil hat. Ich kann aus klinischer Sicht durchaus das bestätigen, was wir eben gehört haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Es hat sich noch Herr Dr. Wille dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin zwar kein Kliniker, aber wir haben das auch in unserer Arbeitsgruppe diskutiert. Es war überwiegend die Meinung und die Erfahrung, dass das Teriflunomid eingesetzt wird und eine relevante Rolle spielt. Wir wollen die Grundsatzdiskussion über die Wirksamkeit im Vergleich zu Interferon nicht noch einmal aufmachen. Wir wissen, dass da die Datenlage für das Teriflunomid vielleicht nicht ganz optimal ist mit dieser nicht nachgewiesenen Nichtunterlegenheit, was andererseits nicht bedeutet, dass eine Unterlegenheit bewiesen ist. Von der EMA wird das als allenfalls gleichwertig beurteilt. Nichtsdestotrotz ist es aber so, dass es in den deutschen und auch den internationalen Leitlinien immer wieder genannt wird, aufgeführt wird, soweit ich das überblicke, in allen relevanten zumindest. Es gibt aber Verordnungszahlen aus Deutschland 2019 zum Beispiel, wo es von den DDGs mit knapp 4 Millionen doch nicht weit entfernt liegt zum Beispiel von dem Fumarat mit 6,7 oder von dem Fingolimod, das eine andere Zielrichtung bzw. Einsatzgebiet hat, mit 4,8 Millionen. Das ist sowieso schon ein Mittel, das eingesetzt wird, wo auch von den Klinikern in unserer Arbeitsgruppe betont wurde, dass der große Vorteil ist, dass es zunächst einmal oral eingesetzt wird. Das ist erst mal der Stellenwert von dem Teriflunomid, wie er in unserer Arbeitsgruppe gesehen worden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Zahn. – Also, es ist völlig richtig, dass die Frage ist, ob Teriflunomid eine akzeptable zweckmäßige Vergleichstherapie ist – darum geht es hier – und nicht, ob es ein akzeptabler Studienkomparator für eine Zulassung ist, sondern eine zweckmäßige Vergleichstherapie, das ist der Dreh- und Angelpunkt, weil in dem Dossier gegenüber der festgelegten und vorab kommunizierten Vergleichstherapie vom Hersteller keine Daten vorgelegt worden sind. Das ist erst einmal zu konstatieren.

Wenn wir uns einmal dem Begriff „evidenzbasiert“ zuwenden, der auch in der Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers gesagt wurde, also zu den konkreten Daten kommen, dann ist es mitnichten so, dass evidenzbasiert nachgewiesen wäre, dass Teriflunomid hier auch nur annähernd gleichwertig wäre. Es gibt nämlich genau die TENERE-Studie. Eben fiel sogar der Begriff „Gleichwertigkeit“, was man ohnehin praktisch nicht nachweisen kann, aber es geht hier um die Frage der Nichtunterlegenheit. Die deutsche S2K-Leitlinie, die nach dem Regelwerk der AWMF und auch so, wie es beschrieben ist, keine evidenzbasierte Leitlinie ist, kommt ausgerechnet in dem Absatz zu Teriflunomid zu einer nachweislich falschen Aussage. Darin steht: „Diese TENERE-Studie hätte das Studienziel gehabt, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen. Das stimmt nicht. Diese Studie hatte das Ziel, eine Überlegenheit nachzuweisen, und das ist ihr nicht gelungen.“

In dem entsprechenden Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde ist dann der kombinierte Endpunkt, der primäre, kritisch hinterfragt worden, und zwar deshalb – und auch das ist evidenzbasiert –, weil die beiden Teilkomponenten – Schübe und Therapieabbruch – in gegenläufige Richtungen gegangen sind. In einer solchen Situation, seit vielen Jahren bekannt, kann man einen kombinierten Endpunkt nicht sinnvoll interpretieren. Aus dem Grund ist die Zulassungsbehörde noch mal reingegangen und wollte weitere Daten und Einzelauswertungen unter Berücksichtigung entsprechender, möglicherweise unterschiedlicher Laufzeiten haben. Was man bei den Schüben sieht, ist eine Größenordnung des Unterschiedes – nicht statistisch signifikant aufgrund der Größe der Studie oder bei der Größe der Studie –, die von der Effektschätzung sogar noch oberhalb dessen liegt, was hier von Ponesimod gerade gegenüber Teriflunomid liegt, nämlich ein Effektschätzer von 1,5; zumindest umgerechnet mit den 0,75, befinden sie sich da ungefähr bei 1,3 mit Ponesimod. Die Aussage, die noch in der Leitlinie steckt, hier wäre Teriflunomid nachweislich gegenüber Interferon nicht unterlegen, ist gleichbedeutend damit – wenn man

die Methodik von Nichtunterlegenheit anwendet und kennt, die es seit 30 Jahren gibt –, dass man eine um 2,5-fach erhöhte Schubrate – das ist das Konfidenzintervall – als klinisch irrelevant ansehen würde. Ich kann mir nicht vorstellen, dass irgendjemand hier eine 2,5-fach erhöhte Schubrate als klinisch irrelevant ansehen würde. Also, Fakt ist: Wir haben Daten zu Teriflunomid, die nahelegen, dass es potenziell eine geringere Wirksamkeit hat. Das ist in dem Bewertungsbericht thematisiert. Die Aussage Nichtunterlegenheit in der Leitlinie ist falsch, die Leitlinie ist nicht evidenzbasiert.

Mich wundert auch nicht, dass Teriflunomid in Studien angewandt wird, nämlich genau aus dem Grund, weil hier potenziell eine geringere Wirksamkeit bei den Schüben besteht, und der Effekt von Ponesimod gegenüber Teriflunomid wundert mich an der Stelle auch nicht. Wie gesagt, der liegt sogar noch etwas in einer geringeren Größenordnung, als Interferon gegenüber Teriflunomid hat. Wir sollten versuchen, in einem evidenzbasierten Verfahren auch evidenzbasiert zu bleiben.

Ich möchte eine Frage daran formulieren; die konkret an die Firma Sanofi geht, die verantwortlich für die Studie TENERE gewesen ist. Können Sie bestätigen, dass die Studie als Überlegenheitsstudie geplant worden ist und entsprechend die Zulassungsbehörde diese Dinge geplant hat? Dann würde mich interessieren – ich weiß nicht, ob irgendjemand von den Anwesenden an der Leitlinienentwicklung S2K teilgenommen hat –, wie diese Aussage der Nichtunterlegenheit einerseits der Studienplanung und andererseits bezüglich des Ergebnisses zustande kommt, weil die definitiv falsch ist, steckt auch nicht in der zitierten Publikation der Studie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ist jemand von Sanofi in der Lage, das zu beantworten? – Frau Dr. Sommer, bitte schön.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi-Aventis):** Das kommt jetzt für mich etwas überraschend, weil man normalerweise als teilnehmendes und nicht betroffenes pharmazeutisches Unternehmen hier nicht wirklich spricht. Aus dem Kopf heraus war die Studie TENERE Teriflunomid versus Rebif nicht auf Überlegenheit gepowert, sondern es ging darum, zu zeigen, dass es eine vergleichbare Aktivität ist. Ich würde aber gerne noch mal konkret auf den EPAR referenzieren; das könnte auch Janssen als pharmazeutischer Unternehmer im Nachhinein machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Sindern, Sie haben sich ohnehin gemeldet.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich wollte sagen, wir befinden uns hier im Verfahren zu Ponesimod. Wir haben in unserem Dossier nicht die Evidenz zu Teriflunomid, wie sie in einem Dossier zur Nutzenbewertung darzustellen wäre, dargestellt, sondern wir haben uns die Evidenzlage angesehen, die Rolle, die Teriflunomid spielt, und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass Teriflunomid sehr wohl im Rahmen der Nutzenbewertung eine zVT sein sollte. Das wäre etwas, was der G-BA beschließen muss, aber aus unserer Sicht sollte es als zVT geführt werden. Dann haben wir uns die Evidenz und die Hierarchie der möglichen Evidenz angesehen, und wir haben eine Studie mit einer Laufzeit von zwei Jahren, die den Zuschnitt der Patienten auf die RMS I erlaubt. Das sind Bedingungen, die vor acht Jahren, als die TENERE-Nutzenbewertung geführt worden ist, nicht bestanden. Es wäre dann fraglich, inwieweit unter den heutigen Bedingungen, wie sich das Therapiegebiet weiterentwickelt hat, wie diese Studie heute bewertet werden würde. Ich denke, das lässt sich nicht sagen. Mittlerweile gibt es die Langzeitdaten, die jetzt auch in der Leitlinie erwähnt werden. Daher denke ich, dass Teriflunomid heute eine andere Rolle spielt, wenn man sich den Versorgungsstandard anschaut. Vor diesem Hintergrund haben wir die OPTIMUM-Studie im Dossier dargestellt und in Bezug auf diese Studie Ponesimod hier dargestellt und sind zu unserer Aussage zum Zusatznutzen gekommen. Das wollte ich nur auf den ersten Teil antworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Professor Mäurer hatte sich, glaube ich, auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich würde auch kurz dazu Stellung nehmen. Ich war nicht an der Leitlinie beteiligt, weil ich da Interessenskonflikte hatte, würde aber Herrn Kaiser in seinen Ausführungen komplett recht geben, dass ich auch denke, das ist falsch wiedergegeben. Aus meiner Sicht, wie ich das in Erinnerung habe, war das auf Überlegenheit geplant und dementsprechend eine Studie, die in dem Sinne jetzt nicht verwertbar ist. Auf der anderen Seite will ich aber auch sagen: Herr Kaiser, Sie haben kritikmäßig gesagt, wir sprechen über Zulassungsstudien zu einer Versorgungsrealität, und da muss man ganz eindeutig sagen, wir schauen auch auf Register und Langzeitbeobachtungen und Real-World-Data, und da ist Teriflunomid angekommen. Es lässt sich auch nicht leugnen, dass es eine Substanz ist, die letztlich zumindest klinisch gleichwertig ist, zumal sie klinische Gleichwertigkeit schon deshalb erreicht, weil sie wahrscheinlich zuverlässiger genommen wird als die Injectables. Ich will noch mal betonen, dass das Präparat in der Versorgungsrealität in Deutschland komplett angekommen und letztlich eine akzeptable Therapie der ersten Wahl ist, wie Sie es in Ihrer Klasse I auch beim IQWiG definieren.

Ich möchte auch eine Kritik anschließen: Vielleicht wäre das etwas lockerer gesehen worden, wenn Sie externe Sachverständige mit eingeschlossen hätten. Das ist etwas, das wir persönlich von KKMS überhaupt nicht verstehen, dass Sie da niemanden gefunden haben. Die Gremien wurden nicht angefragt, ich selber bewerbe mich eigentlich regelmäßig, mich wollen sie nie. Im Endeffekt, glaube ich, wären externe Sachverständige bereit gewesen, Ihnen die Versorgungsrealität näherzubringen. Sie haben fachlich fundiert vollkommen recht, da will ich auch nicht dagegen sprechen, aber die Versorgungsrealität sieht nun mal so aus, wie sie aussieht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Direkt dazu Herr Kaiser noch mal.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange vielleicht mit dem zweiten Punkt an. Wir bewegen uns hier in einem SGB V-Verfahren. Ich gehe davon aus, dass alle, die sich hier beteiligen, das wissen und kennen. Herr Mäurer, Sie können sich sicher sein, dass wir niemanden ablehnen, der die SGB V-Kriterien, nämlich keine schwerwiegenden Interessenskonflikte, erfüllt. Wir hatten hier fristgerechte Bewerbungen, die aber das Problem hatten. Selbstverständlich haben wir die AWMF angefragt. Wenn von dort niemand benannt werden kann, ist das ein Problem der AWMF. Ich gebe Ihnen recht, dass es schön wäre, wenn es anders wäre. Aber da muss man sich überlegen, wie man sich im Bereich der Neurologie möglicherweise aufstellt. Angefragt haben wir auf jeden Fall.

Vielleicht noch mal zum inhaltlichen Punkt: Mir ist, ehrlich gesagt, keine hochwertige Registerstudie bekannt, die einen Vergleich von Teriflunomid mit anderen Wirkstoffen macht; denn darum geht es bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht um eine Beobachtung, dass ein Arzneimittel angewendet wird, sondern um die Evidenz bezogen auf die patientenrelevanten Endpunkte. Ich kenne eine solche Registerstudie nicht, die, wie gesagt, hochwertig mindestens die Nichtunterlegenheit nachweist. Das ist mir neu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu Herr Dr. Wille, bevor ich dann Herrn Niemann und Frau Ahrens aufrufe. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich habe es gerade so dargestellt, wie diese Substanz Teriflunomid in den Leitlinien dargestellt wird. Wir haben innerhalb der Gruppe darüber diskutiert und uns die Frage gestellt, warum der Hersteller dieses Mittel in seinem Vergleich gewählt hat. Es ist Fakt, dass es zu der zVT nicht dazugehört, und darüber fand offenbar auch eine Beratung statt. Die Studie TENERE ist, soweit ich das in Erinnerung habe, 2015 begonnen worden, wo im Grunde dieser Bericht von der EMA vorlag, wo die Substanz mit der nicht

nachgewiesenen Nichtunterlegenheit schon kritisch gesehen worden ist. Natürlich haben wir uns gefragt, warum diese Substanz offenbar fortlaufend als Vergleichssubstanz genommen wird. Wir haben das durchaus kritisch gesehen. Bei der Wahl der zVT ist auch vom IQWiG kritisiert worden, warum nicht zumindest noch ein indirekter Vergleich gemacht worden ist, den man offenbar hätte machen können, einen adjustierten indirekten Vergleich. Das waren die kritischen Punkte, die bei uns gesehen worden sind. Wir haben es bei uns so aufgeteilt: Wir wollten die OPTIMUM-Studie so darstellen, wie sie veröffentlicht worden ist. Nach unserer Einschätzung würde man aus der Studie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ziehen können – immer mit der Frage, ob Teriflunomid wirklich sinnvoll und evidenzbasiert wäre. So weit wären wir in unserer Beurteilung nicht gegangen, wir wollten das ganze Verfahren nicht noch mal neu aufrollen. Es ist damals kein Zusatznutzen, aber auch kein größerer Schaden konstatiert worden. Das ist eine Entscheidung, die wir von uns aus natürlich nicht treffen können. Das ergänzend dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Jetzt ist Herr Niemann vom GKV-Spitzenverband dran. Bitte schön, Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage geht an die Kliniker und schließt an das an, womit Herr Zahn eingeleitet hat, nämlich den Stellenwert von Teriflunomid. Dann noch mal der Punkt: Teriflunomid ist bekanntermaßen ein teratogener Wirkstoff. Inwieweit wirkt sich das auf den Stellenwert von Teriflunomid im Vergleich zu den Interferonen und Glatirameracetat aus?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Diese Frage richtet sich an die Kliniker. Wer will das von Ihnen beantworten? – Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Da haben Sie vollkommen Recht, das ist sicherlich ein Problem, weil MS junge Frauen betrifft und deshalb dieser Hinweis ein Problem darstellt. Auf der anderen Seite: Sie haben die Möglichkeit, es auszuwaschen. Von daher, wenn nicht konkreter Kinderwunsch besteht, können Sie das auch in jüngeren Altersgruppen geben. Aber Sie werden mit MS auch älter, und dementsprechend haben wir auch Patienten, die die Familienplanung abgeschlossen haben, wo das dann eine sehr geeignete Basistherapie darstellt. Also, wie gesagt, in der Praxis ist das Medikament komplett angekommen.

Vielleicht noch zu Herrn Kaiser: Was die Real-World-Data angeht, würde ich das jetzt nicht so grau sehen. Da sind ab 2021 – ich habe es noch mal nachgeschaut – doch eine ganze Menge Studien erschienen, die das Präparat auch mit Propensity Score Matching einordnen. Das MS-Base-Register wird immer dazu herangezogen. Aber, wie gesagt, das kann man viel diskutieren. Ich kann aus klinischer Sicht nur sagen: Es ist verordnet, es wird verordnet, es wird herangezogen und hat aus meiner Sicht keine so schlechte Wirkung, wenn man es klinisch sieht. Aber das will ich nur als Eindruck sagen, weil es im Endeffekt nicht mit einer Studie vergleichbar ist, die Sie beurteilen wollen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Niemann, das war der erste Teil Ihrer Frage, glaube ich. Sie sind weiter dran.

**Herr Dr. Niemann:** Vielen Dank. – Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Wille hat es gerade angedeutet. Die Frage für uns ist: Sie wussten vorab, dass Teriflunomid nicht Teil der zVT für die Patientengruppe a) oder, wie Sie sagen, RMS I ist. Warum haben Sie im Dossier nicht zumindest zusätzlich zur Studie OPTIMUM noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegen Interferon beta-1a über Teriflunomid als Brückenkompator vorgelegt oder zumindest geprüft, ob ein solcher möglich ist?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Sindern, Sie hatten sich direkt gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich glaube, das geht auch um die Frage, die Herr Wille vorher hatte. Mit der OPTIMUM-Studie haben wir eine randomisierte kontrollierte Studie,

eine RCT. Sie hat eine 24-monatige Laufzeit. Wir haben akzeptierte patientenrelevante Endpunkte. Die Studie erlaubt – und das unterscheidet sie sicher von der Zeit vor acht Jahren – auch die Unterteilung in die Patientengruppen RMS I und RMS II. Das ist eine Entwicklung, die erst in den letzten zehn Jahren stattgefunden hat. Da haben wir eine RCT, und in der Abwägung dieser Evidenzlage haben wir gesagt, dass eine Evidenz aus einem solchen randomisierten direkten Vergleich einem indirekten Vergleich überlegen ist. Zu bedenken ist auch, dass die Leitlinie, auf die wir uns beziehen, in diesem Jahr erschienen ist, also nach dem Beratungsgespräch. Insgesamt haben wir dann gesagt: Wir stellen die Evidenz aus dieser RCT dar und keinen indirekten Vergleich. Sie haben sicherlich viel Erfahrung im Durchführen von indirekten Vergleichen mit und ohne Brücke, aber hier hätten Sie eine Brücke gehabt, die vor allen Dingen in der Vergangenheit ziemlich weit zurückgeführt hätte. Deshalb möchte ich hier unseren Ansatz, die RCT darzustellen, verteidigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Niemann, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Niemann:** Ja, ich nehme das so zur Kenntnis, ja.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Dann ist Frau Ahrens von der KBV dran.

**Frau Dr. Ahrens:** Guten Tag! Für die Präparate in dieser Diskussion liegen auch Placebovergleiche in den Studien vor. Für das Teriflunomid wäre das die TEMSO-Studie. Die Studien haben gezeigt, dass bei Teriflunomid eine 30-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate erfolgt. Das sind ähnliche Werte wie bei den Interferonen. Vielleicht könnten die klinischen Experten dazu noch etwas aus der klinischen Erfahrung sagen, ob die Interferone im klinischen Alltag in ihrer Wirksamkeit ähnlich sind wie das Teriflunomid.

(Zuruf: Herr Zahn, Sie sind stumm!)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ach so! Vielen Dank. Ich bin leider stumm gewesen. – Wer will von den Klinikern dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich will mich nicht in den Vordergrund drängen. Ich meine, wir haben jetzt nicht die Möglichkeit, das nebeneinander vergleichen zu lassen. Aber Sie haben recht, die Studien sind letztlich von der Größenordnung her ähnlich, wobei Herr Kaiser zu Recht einfügen könnte, das sind Studien, die zu anderen Zeiten gemacht worden sind, deshalb vergleichen wir das nicht so gerne. Es stimmt, es ist eine 30-prozentige Risikoreduktion, was das Ganze auch nach den Leitlinien und der Systematik der neuen Leitlinie in die gleiche Wirksamkeitskategorie einordnet. Wie gesagt, da wir jetzt individuell keine Vergleiche haben, hier auch keine Doppelblindsituation in der Praxis schaffen, kann ich nur sagen: Es funktioniert in der Praxis. Wir haben die Studienlage, die uns zeigt, dass es gegenüber Placebo funktioniert. Wir haben – ich kann es nur noch mal zitieren – eigentlich ausreichend Registerdaten, dass gezeigt wird, dass es ähnlich wirkt wie Interferone und Copaxone. Wie gesagt, die neueste Studie, Herr Kaiser, ist von Anthony Reder als Erstautor von der Northwestern University, die zwischen 2013 und 2017 alle diese Präparate mit Propensity Score Matching untersucht hat. Ich denke, mehr kann man im Moment nicht machen. Das ist letztlich in der Real-World-Situation immer schwierig. Im Endeffekt bestätigt das schon die Tatsache, wie wir es einsetzen und auch die Berechtigung, dass man das als Vergleichssubstanz heranzieht.

Ich darf vielleicht noch eines anfügen: Mich hätte aus wissenschaftlicher Sicht am meisten eine indirekte Analyse mit den anderen S1P-Modulatoren interessiert. Für mich ist das eigentlich die wesentliche Frage. Ob das jetzt etwas besser wirkt oder schlechter. Ich meine, die Frage wäre ans IQWiG: Warum traut man sich nicht, die wirklichen Vergleichssubstanzen zu nehmen und eine indirekte Analyse mit Fingolimod, Ponesimod und Ozanimod zu machen? Vielleicht da auch die Anmerkung: Es ist etwas blöd, wenn man gerade eine Nutzenbewertung mit Ozanimod hatte, die gegen Avonex verglichen hat, was nachweislich

bei uns in der Szene als das allerschwächste Präparat gilt, das man nehmen kann, wo Sie in der Gruppe dann einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigen. Das Ganze ist dann irgendwie in sich nicht mehr konsistent. Da haben wir aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht etwas Bedenken, ob das wirklich noch den heutigen Maßstäben genügt, was wir im Moment machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Ehe ich Herrn Kaiser dazu das Wort erteile, würde ich gern Herrn Dr. von Brevern das Wort erteilen. Bitte schön, Herr von Brevern, und dann Herr Kaiser direkt dazu.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Man kann vielleicht zu Teriflunomid noch sagen, dass es ... (akustisch unverständlich).

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. von Brevern, wir können Sie ganz schlecht verstehen. Vielleicht schalten Sie Ihr Bild ab. Dann geht es möglicherweise besser. – Wir können Sie nicht verstehen.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Wir kommen zu dem Schluss, dass insgesamt für die ... (akustisch unverständlich)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. von Brevern, Sie müssten das noch einmal wiederholen, weil wir Sie insgesamt nicht verstanden haben. Das ist hier technisch nicht angekommen.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Also, Cochrane sagt, ... (kein Ton)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es hat keinen Zweck, Herr von Brevern, wir können Sie technisch leider nicht verstehen. – Dann würde ich Herrn Kaiser jetzt das Wort erteilen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gern auf den Punkt von Herrn Mäurer eingehen, was die Bewertung indirekter Vergleich etc. angeht. Grundsätzlich hat der Hersteller die Möglichkeit – und so ist das Verfahren –, auch einen anderen Komparator innerhalb der vom G-BA vorgegebenen Komparatoren-Möglichkeiten auszuwählen. Außerhalb dieses Verfahrens – – Ich gebe Ihnen recht, man kann sich überlegen, ob man nicht andere Vergleiche aus einem anderen Grund inhaltlich für sinnvoller halten würde. Insbesondere aus meiner Sicht macht ein Vergleich gegenüber Teriflunomid aufgrund der Datenlage, die man im direkten Vergleich gegenüber dem Interferon hat, relativ wenig Sinn. Aber die Frage haben wir am Anfang ausführlich diskutiert.

Was aber insgesamt einen indirekten Vergleich angeht, da hat es weniger damit zu tun, dass wir uns als IQWiG nicht trauen, sondern dass dieses Verfahren drei Monate auf Basis eines Dossiers des Herstellers beruht. Der G-BA hat davon unabhängig die Notwendigkeit gesehen und einen Auftrag an das IQWiG vergeben, um diese Netzwerkmetaanalysen durchzuführen, und das wird derzeit bearbeitet. Es ist, glaube ich, auch ein wichtiger Punkt, sich diese Evidenz hier wirklich anzuschauen.

Was tatsächlich mein Punkt zu der Leitlinie ist, weil die immer mal wieder fällt und gerade erst erschienen ist, auch als Argument des Herstellers: Es ist keine evidenzbasierte Leitlinie, sondern eine konsensbasierte Leitlinie. Wenn man sich anschaut, was teilweise darin steht – Teriflunomid habe ich eben erwähnt –: glatte Falschaussagen zu Studien, ohne sich alle verfügbaren Daten anzuschauen. Ich meine, dann kann man diese Leitlinie nicht guten Gewissens als irgendeinen Ausgangspunkt für evidenzbasierte Aussagen nehmen. Ich stelle die klinische Bedeutung oder die Erfahrung und das Wissen der beteiligten Kliniker überhaupt nicht infrage. Wer bin ich? Ich bin kein Kliniker. Aber wenn ich mir anschau, was darin für Aussagen zu Studien sind, dann stelle ich das sehr wohl infrage, was an vermeintlichen Studien oder Wirksamkeitsaussagen darin steht. Also, ich gebe Ihnen recht, Herr Mäurer, sollte man untersuchen, wird untersucht, ist ein anderes Verfahren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Es hat jetzt Frau Bickel von der KBV das Wort. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Vielleicht noch mal zu Herrn Kaiser: Die EMA sieht das Teriflunomid als gleichwertig an. Da haben wir auch eine Aussage von offizieller Seite zu Teriflunomid. Ich habe trotzdem eine Frage an die Kliniker: Wie ist der Stellenwert von Teriflunomid im internationalen Kontext? Herr Kaiser hat die S2K-Leitlinie als nicht evidenzbasiert bezeichnet. Wie sehen Sie den Stellenwert von Teriflunomid im internationalen Kontext? Dann möchte ich eine Frage direkt an die AkdÄ richten. Ich habe Ihre Stellungnahme mit großem Interesse gelesen. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie aufgrund der Anwendung in der Versorgung das Teriflunomid auch als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen und sich vor diesem Hintergrund auch für eine Auswertung der Studie ausgesprochen haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. Das richtete sich an die Kliniker und auch an die AkdÄ. – Herr Dr. Wille, bitte schön.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin kein Kliniker. Dazu müssten sich vielleicht noch andere äußern. Wir haben bisher eine Zweiteilung gemacht. Wir haben gesagt, wenn man die zVT nimmt, die vom G-BA festgesetzt worden ist, dann müssen wir zu dem Schluss kommen, dass gegenüber der festgesetzten Vergleichstherapie kein Zusatznutzen nachweisbar ist. Wir wollten aber diese OPTIMUM-Studie und den Vergleich zu Teriflunomid darstellen. Wir haben es in der Arbeitsgruppe diskutiert. Die Kliniker haben gesagt, es ist für uns eine Substanz, bei der wir vielleicht nicht sagen, dass es – wie soll ich sagen? – die wirksamste Substanz in dem Behandlungsstadium ist, aber der Vorteil der oralen Anwendung macht es dazu, dass es im Vergleich zu anderen Mitteln doch im relevanten Maße eingesetzt wird. So muss ich es darstellen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Wer kann von den Klinikern zur Frage des internationalen Vergleichs noch etwas sagen? Danach hat Frau Bickel auch gefragt. – Herr Professor Mäurer, bitte schön.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Das Präparat ist international wahrscheinlich nicht mit durchschlagendem Erfolg gefeiert worden, sondern es hat sehr lange gebraucht, bis es akzeptiert wurde, was ein wenig damit zu tun hat, was Herr Niemann sagte, dass es sich auf den ersten Blick wegen der Teratogenität nicht unbedingt für die Patientenklintel eignet. Aber es hat sich in vielen Ländern durchgesetzt, weil wir auch Situationen haben, dass Frauen die Familienplanung abgeschlossen haben, wo wir ältere Patienten haben, die therapiert werden. Die Studie ist auch wirksam, zumindest die Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass es auch über 45 Jahre noch eine Wirksamkeit hat. Dementsprechend wird es, weil es eine Tablette pro Tag ist, relativ wenig Tolerabilitätsprobleme hat, einfach zu nehmen ist, tatsächlich sehr gerne international eingesetzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Dann ist Herr Kaiser noch mal dran, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte gerne eine Aussage von Frau Bickel richtigstellen, einfach nur, weil das so wichtig ist. Es wurde als eine offizielle Aussage dargestellt. Die EMA spricht nicht von Gleichwertigkeit, sondern von höchstens Gleichwertigkeit. Sie spricht im Zusammenhang mit der TENERE-Studie davon, dass, wenn man sich die Daten nach der Nachauswertung von Sanofi anschaut, die primäre Analyse, nämlich der Gedanke daran, dass sich bezüglich der Schübe möglicherweise eine geringere Wirksamkeit zeigt, auch durch die nachfolgenden Analysen, was die Zeitunterschiede angeht, nicht ausräumen ließen. Sie reden nicht von einer Gleichwertigkeit, sondern von einer höchstens Gleichwertigkeit, was Unterlegenheit mit einschließt. Gleichwertigkeit kann man sowieso nicht nachweisen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich sehe im Moment keine weiteren Fragen. Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Wir haben die Verordnungszahlen im AVR gesehen, und wir sehen deutlich, dass die Interferone abnehmen, das Glatirameracetat nimmt ab, hingegen nehmen die Verordnungen von Teriflunomid und gleichzeitig die Verordnung von Dimethylfumarat zu. Im Kontext einer möglichen Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würden wir Sie gerne als Kliniker befragen, wie Sie den Stellenwert von Dimethylfumarat ansehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. Wer macht das von den Klinikern? – Herr Professor Mäurer, bitte.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich versuche, das so zu beantworten: Dimethylfumarat hat jetzt auch die Einordnung in den neuen Leitlinien, aber auch in den älteren Leitlinien als Plattformtherapie, als Erstlinientherapie. Es gilt vor allen Dingen im Bereich der jungen Frauen als sehr geeignete Substanz, weil es aufgrund seiner niedrigen Halbwertszeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft wohl gefahrlos gegeben werden kann. Es hat den Nachteil, dass es zweimal am Tag genommen werden muss. Das setzt ein wenig den Nachteil gegenüber Teriflunomid und hat auch die Problematik mit den gastrointestinalen Problemen am Anfang und der Flushsymptomatik, weshalb es manchmal Verträglichkeitsprobleme gibt, die so in der Form bei Teriflunomid nicht auftreten. Auf den ersten Blick ist es für die Zielpopulation junge Frauen, gegebenenfalls mit Kinderwunsch, viel besser geeignet als Teriflunomid, aber in der praktischen Anwendung hat es vielleicht einige „Probleme mehr“ – in Anführungszeichen Probleme mehr. Da beide in derselben Wirkkategorie eingeordnet sind, ist das tatsächlich im Moment eigentlich die Konkurrenz in dem Segment. Wie Sie sagen, die Injectables nehmen aufgrund der mangelnden Patientenakzeptanz, sich zu injizieren, zugunsten dieser beiden Präparate immer mehr ab, die dann je nach Zielperson ausgewählt werden. Das ist die Beobachtung, die ich mache. Ich kann es auch verstehen, weil die Interferone in der Anwendung letztlich für den Patienten nicht so angenehm sind. Dazu gehört schon eine Menge persönlicher Wille, das über viele Jahre durchzuhalten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Ich sehe, dass Herr Dr. von Brevern seine virtuelle Hand gehoben hat. Hatten sie sich noch mal zu Wort gemeldet? Das ist mir nicht ganz klar. Herr von Brevern.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Ich hatte vorhin technische Probleme. Können Sie mich jetzt hören? – Ich wollte zu Teriflunomid ergänzen, dass es auch einen Cochrane-Review auf der Basis der beiden Zulassungsstudien TEMSO und TOWER gibt. Der Review kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz für Teriflunomid eher als gering einzuschätzen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich komme noch mal zurück zu Frau Bickel. Frau Bickel, ist Ihre Frage von Herrn Mäurer beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Ich würde trotzdem noch eine Nachfrage an die AkdÄ stellen. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme unter anderem Teriflunomid und DMF genannt, die im Versorgungskontext eine Rolle spielen. Wie sehen Sie das im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, beispielsweise die Aufnahme von Dimethylfumarat?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das von Ihnen beiden, von der AkdÄ? – Herr Dr. von Brevern, bitte.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Das kann ich gerne machen. – Ich denke, die Datenbasis für Dimethylfumarat ist klarer als für Teriflunomid. Insofern wäre aus unserer Sicht Dimethylfumarat als orale Therapie, als orale Basistherapie, sicher besser geeignet als Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann hat sich Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband gemeldet. Bitte schön, Herr Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich hätte gerne noch eine Frage an die AkdÄ im Lichte des hier Gesagten und vor allen Dingen der methodischen Ausführungen seitens des IQWiG zur Frage der Berücksichtigung der OPTIMUM-Studie für die Nutzenbewertung adressiert. Wir lesen Ihre schriftliche Stellungnahme einerseits als Votum dafür, die Daten heranzuziehen. Auf der anderen Seite wollen Sie den indirekten Vergleich sehen. Mir ist in der Tat nicht ganz klar, welche Schlüsse wir aus der AkdÄ-Position für die Nutzenbewertung ziehen können. Insbesondere vor dem Hintergrund des Verweises auf den Cochrane-Review, auch die unterschiedliche Datenlage zwischen DMF und Teriflunomid ergibt sich meinerseits aus dem von Ihnen schriftlich Dargelegten, dass die Daten, die hier vorgelegt wurden, nicht geeignet sind, zur Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Wir lesen Ihre Stellungnahmen als sehr ambig und würden dazu gerne um ein klärendes Statement bitten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hälbig. Wer macht das von der AkdÄ? – Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich kann es mal versuchen. Es ist tatsächlich so, dass wir ambivalent waren. Das kommt in unserer Stellungnahme zum Ausdruck. Wir haben zum einen wirklich vermisst, dass nicht zumindest der Versuch gemacht worden ist – das wäre Aufgabe des Herstellers gewesen –, diesen indirekten Vergleich anzustreben. Das würden wir nicht als Aufgabe, zumindest nicht in dem jetzigen Verfahren des IQWiG ansehen, wie es vorhin mal gesagt worden ist. Das ist schon etwas, was wir sehr vermisst haben.

Wir wollten einfach den Vergleich zu Teriflunomid darstellen. Es war von klinischer Seite in der Arbeitsgruppe schon so, dass es als Präparat beurteilt worden ist, das zur Anwendung kommt, und wir von der AkdÄ wollten einen Vergleich zwischen Teriflunomid darstellen. Wir sehen das, und ich kann es gut verstehen, dass unsere Stellungnahme vielleicht nicht die Lösung dieses Problems bringt. Aber wir wollten es so darstellen. Das kann ich von unserer Seite sagen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wille. – Herr Hälbig, haben Sie eine Nachfrage oder ist die Frage damit beantwortet?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich verstehe das Statement so, dass Sie auf der Basis der Versorgungsrealität der Anwendungszahlen hier die zVT bestimmen. Für uns – das kann man ganz klar sagen, obwohl wir hier nicht als Stellungnehmer auftreten – ist das überraschend, denn was wir hier gehalten sind, zu tun, ist, eine zVT zu bestimmen und Daten vor dem Hintergrund einer evidenzbasierten zVT-Bestimmung zu bewerten. Das weicht an der Stelle dann doch sehr von dem gewünschten und eigentlich etablierten Verfahren ab. – Vielen Dank aber für die Ausführungen. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Nachfragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Aber Frau Bickel hat eine weitere Frage.

**Frau Bickel:** Ja. Herr Hälbig, Sie wissen auch, dass die Versorgungsrealität auch in den Kriterien der Auswahl der zVT eine Rolle spielt. Ich glaube, das hat die AkdÄ berücksichtigt, so, wie ich sie verstanden habe. Trotzdem habe ich noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich möchte von Ihnen wissen: Warum haben Sie Teriflunomid als Vergleich gewählt? Warum nicht Interferon oder Dimethylfumarat, wenn es eine orale Therapie sein sollte?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Dr. Möller, bitte schön.

**Herr Dr. Möller (Janssen-Cilag):** Wir haben bei der Auswahl der Vergleichssubstanz überlegt, dass uns damals die Wirksamkeit, insbesondere die Ergebnisse zur Behinderungsprogression, sozusagen überzeugt haben, das Teriflunomid zu wählen. Es gab diese zwei unabhängigen Phase-III-Studien, die hier schon angeklungen sind: TEMSO-/TOWER-Studie. Auch durch das

von Herrn Professor Mäurer angesprochene Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil hat sich für uns ergeben, dass das Teriflunomid ein geeigneter Komparator ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es hat sich noch Herr Dr. Wille gemeldet, glaube ich, zum Punkt davor. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte das noch mal kurz aufgreifen. Wir sind nicht an dem Beratungsprozess für diese zVT beteiligt gewesen. Insofern kann ich dazu wenig sagen. Wir haben nicht die zVT begründet oder uns auch nicht dagegen ausgesprochen. An diesem Prozess waren wir nicht beteiligt. – Das nur noch als Erklärung dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Herr Dr. von Brevern, Sie haben immer noch eine virtuelle Hand. Heißt das, dass Sie sich immer noch zu Wort gemeldet haben? – Nein. Dann ist das okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kaiser hat noch eine. Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Möller zur Studiendurchführung. Teriflunomid ist 2013 zugelassen worden, also während des schon laufenden AMNOG-Verfahrens. Haben Sie sich zu der Ponesimod-Studie beim G-BA beraten lassen? Sie haben seit 2011 die Möglichkeit, sich zur Studiendurchführung, auch zur Auswahl des Komparators beraten zu lassen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Kaiser. – Herr Dr. Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Zu dem Zeitpunkt, als die Studie in der Planung war, war das noch keine Studie von Janssen. Daher haben wir uns hier nicht beraten lassen, was wir an anderer Stelle, wenn wir so früh involviert sind, machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Kaiser noch mal dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben das dann offensichtlich übernommen. Ich gehe davon aus, dass Sie das Entwicklungsprogramm und die entsprechenden Beratungen kennen. Hat sich derjenige Entwickler denn vom G-BA beraten lassen? Es würde mich wundern, wenn Sie das nicht kennen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Die ganze Historie habe ich sicherlich nicht im Kopf, aber ich habe keine Information, dass das stattgefunden hat. Also gehe ich davon aus, dass das der Fall war.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann würde ich wie immer dem pharmazeutischen Unternehmer gerne die Gelegenheit geben, diese einstündige Anhörung noch einmal aus seiner Sicht zu bewerten. Herr Dr. Sindern, ich nehme an, dass Sie das machen werden.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, das mache ich gerne.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich denke, wir hatten ein großes Thema, und das war die Frage Stellenwert von Teriflunomid im Anwendungsgebiet. Ich denke, zusammenfassend kann man sagen, dass, auch wenn die Nutzenbewertung früher auf der TENERE-Studie basiert hat, mittlerweile sowohl im Anwendungsgebiet eine Entwicklung stattgefunden hat, als auch zu Teriflunomid weitere Evidenz hinzugekommen ist, die insgesamt zu der Position, die in Leitlinien, aber auch im Positionspapier zu finden ist, angenommen worden ist. Man kann sagen, dass innerhalb der Basistherapeutika in der RMS I Teriflunomid Teil der empfohlenen Therapie ist und dass es innerhalb dieser

Basistherapeutika keine Präferenz hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit eines dieser Wirkstoffe gibt: Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid. Insofern können wir sagen, wir haben eine Studie gegen einen – auch auf Evidenz basierend – guten Komparator im Anwendungsgebiet gefunden, der als zweckmäßig anzusehen ist. Da hier mit einer RCT gegen einen aktiven Komparator sehr hochwertige Evidenz vorliegt, haben wir diese in der Nutzenbewertung dargestellt.

Ich glaube, wir sind nicht dazu gekommen, über den Vorteil von Ponesimod in dieser Studie gegenüber Teriflunomid zu reden. Aber wir wollen noch einmal betonen, dass wir hier einen Vorteil gegen einen aktiven Komparator mit der RCT haben, eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 30 Prozent. Das bedeutet über ein Jahr Differenz im Auftreten der durchschnittlichen Schübe. Das, denke ich, ist eine Grundlage, auf der man den Zusatznutzen von Ponesimod gegen Teriflunomid sehen kann. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Worte. Sie können sicher sein, dass wir alles, was in der Anhörung gesagt worden ist, nun im weiteren Verlauf bewerten werden. Ich möchte mich bei Ihnen allen für Ihre Stellungnahmen herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern. Die Anhörung ist damit beendet. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. – Alle, die weiter dabei sind, bitte ich, sich unverzüglich wieder einzuwählen. In zwei Minuten geht die nächste Anhörung weiter. Den anderen allen einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 11:04 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-344 Ponesimod**

Stand: Januar 2021

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

### Ponesimod 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
- 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 (RMS und PPMS)
- 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

#### 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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

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

### Ponesimod zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Wirkstoff  
ATC-Code  
Handelsname**

**Anwendungsgebiet**  
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

|   |   |
|---|---|
| Ponesimod                                 | Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.  |
| Interferon beta-1a,<br>L03AB07<br>Avonex® | AVONEX ist indiziert für die Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– 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).</li> </ul> AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.<br>(FI Stand: September 2019) |
| 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).<br>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Januar 2020)   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|  |   |
|--|---|
| <p>Interferon beta-1b<br/>L03AB08<br/>Betaferon<sup>®</sup>,<br/>Extavia<sup>®</sup></p>   | <p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit erstmaligem demyelisierendem 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).</li> <li>- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.</li> </ul> <p>(FI Stand: September 2019)</p>    |
| <p>Peginterferon beta-1a<br/>L03AB13<br/>Plegridy<sup>®</sup></p>  | <p>Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).<br/>(FI Stand: September 2019)</p>  |
| <p>Glucocorticoide:<br/>Methylprednisolon<br/>H02AB04<br/>Generika;<br/><br/>Prednisolon<br/>H02AB06<br/>Decortin<sup>®</sup> und<br/>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. Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>  |
| <p>Alemtuzumab<br/>L04AA34<br/>LEMTRADA<sup>®</sup></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"> <li>- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT)</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>(FI Stand: Januar 2020)</p> |
| <p>Azathioprin<br/>L04AX01<br/>Imurek<sup>®</sup>/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

|  |  |
|--|--|
| <p>Cladribin<br/>L01BB04<br/>MAVENCLAD</p>                       | <p>MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).<br/>(FI Stand: Januar 2020)</p>   |
| <p>Dimethylfumarat<br/>N07XX09<br/>Tecfidera®</p>                | <p>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).<br/>(FI Stand: Januar 2020)</p>  |
| <p>Fingolimod<br/>L04AA27<br/>Gilenya®</p>                       | <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"> <li>– 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).</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> </ul> <p>(FI Stand: Dezember 2019)</p> |
| <p>Glatirameracetat<br/>L03AX13<br/>Glatirameracetat<br/>AbZ</p> | <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.<br/>(FI Stand: September 2019)</p>  |
| <p>Mitoxantron<br/>L01DB07<br/>Ralenova®</p>                     | <p>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).<br/>(FI Stand: Oktober 2018)</p>  |
| <p>Natalizumab<br/>L04AA23<br/>TYSABRI®</p>                      | <p>TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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).</li> <li>- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 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.</li> </ul> <p>(FI Stand: Oktober 2019)</p>  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Ocrelizumab<br>L04AA36<br>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).<br/>(FI Stand: Oktober 2020)</p> |
| Ozanimod<br>L04AA38<br>Zeposia®     | <p>Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.<br/>(FI Stand: Dezember 2019)</p>  |
| Siponimod<br>L04AA42<br>Mayzent®    | <p>Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).<br/>(FI Stand: April 2020)</p>  |
| Teriflunomid<br>L04AA31<br>AUBAGIO® | <p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.<br/>(FI Stand: Oktober 2019)</p>   |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-344 (Ponesimod)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 8. Dezember 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 5  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 5  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 6  |
| 3.1 G-BA Beschlüsse .....                               | 6  |
| 3.2 Cochrane Reviews .....                              | 13 |
| 3.3 Systematische Reviews.....                          | 23 |
| 3.4 Leitlinien.....                                     | 47 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 57 |
| Referenzen .....  | 59 |

## Abkürzungsverzeichnis

|              |   |
|--------------|---|
| AE           | adverse events  |
| ARR          | Annualised relapse rate   |
| AWMF         | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BID          | Twice daily   |
| CDP          | confirmed disability progression  |
| CIS          | clinically isolated syndrome  |
| CoI          | Conflict of interest  |
| DAE          | discontinuations due to adverse events                                      |
| DIC          | disability improvement confirmed  |
| DMD          | Disease modifying drug  |
| DMF          | dimethyl fumarate   |
| DMT          | Disease modifying therapy   |
| DPC          | disability progression confirmed  |
| ECRI         | ECRI Guidelines Trust   |
| EDSS         | Expanded Disability Status Scale  |
| EOD          | every other day   |
| FGD          | Fingolimod  |
| GA           | Glatiramer Acetate  |
| G-BA         | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN          | Guidelines International Network  |
| GoR          | Grade of Recommendations  |
| HA           | highly active   |
| HD           | High Dose   |
| HDA          | high disease activity   |
| HR           | Hazard Ratio  |
| HRA+DAT      | high disease activity   |
| IFN- $\beta$ | Beta-Interferone  |
| IM           | Intramuscular   |
| IQWiG        | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| ITC          | indirect treatment comparison   |
| JCV          | John Cunningham virus   |
| KI           | Konfidenzintervall  |
| LD           | Low Dose  |
| LoE          | Level of Evidence   |
| mcg          | Mikrogramm  |
| MRI          | magnetic resonance imaging  |
| MS           | Multiple Sclerosis  |
| n.s.         | Nicht signifikant   |

|       |  |
|-------|--|
| NEDA  | no evidence of disability progression                    |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence        |
| NMA   | Netzwerkmetaanalyse                                      |
| NZT   | Natalizumab  |
| OR    | Odds Ratio   |
| PML   | Progressive multifocal leukoencephalopathy               |
| PRMS  | progressive relapsing MS                                 |
| RES   | Rapidly evolving severe                                  |
| RR    | Relatives Risiko   |
| RRMS  | Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS) |
| RTI   | Respiratory tract infection                              |
| SAE   | Serious AE   |
| SC    | Subcutaneous   |
| SF-36 | Short Form 36  |
| SIGN  | Scottish Intercollegiate Guidelines Network              |
| SOT   | sub-optimal therapy                                      |
| SP    | Secondary Progressive                                    |
| SPMS  | secondary progressive MS                                 |
| TIW   | three times a week                                       |
| TRIP  | Turn Research into Practice Database                     |
| WHO   | World Health Organization                                |

## **1 Indikation**

Zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Multipler Sklerose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 969 Quellen. 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 Quellen 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 27 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### G-BA, 2008 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008

#### Fazit

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

- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium-gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.
- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*
- Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

---

## **G-BA, 2012 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin

### **Anwendungsgebiet**

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt

---

#### **G-BA, 2014 [12].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [10].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat

#### **Anwendungsgebiet**

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

#### **Vergleichstherapie**

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

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

#### **G-BA, 2016 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod

### **Anwendungsgebiet**

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

- a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

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

### **Vergleichstherapie**

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

### **G-BA, 2016 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016

#### **Fazit**

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

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

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

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

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

---

## **G-BA, 2018 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

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

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

## **G-BA, 2018 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Neubewertung nach Fristablauf).

### **Anwendungsgebiet**

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen

- Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis Sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2018 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

#### **Vergleichstherapie**

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

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

b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

c) Erwachsene 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:

- Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

**G-BA, 2020 [4].**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020**

**Anwendungsgebiet**

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

**Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.
  - o Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab
- b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.
  - o Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

## 3.2 Cochrane Reviews

---

Zhang J et al., 2017 [27].

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.

---

#### **La Mantia L et al., 2016 [14].**

Interferon-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

*Update vom Cochrane Review 'Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis' (first published in the Cochrane Library 2014, Issue 7)*

## **Fragestellung**

To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of people with relapsing-remitting (RR) MS.

## **Methodik**

### Population:

- Patienten mit RRMS

### Intervention:

- IFNs-beta (IFN-beta 1a (Rebif®, Avonex®) or IFN-beta 1b (Betaferon®, Betaseron®, Extavia®))

### Komparator:

- GA

### Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: Number of participants who experienced at least one relapse at 12 to 24 months and at the end of follow-up; number of participants whose condition worsened during the study; Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (AEs)
- Sekundäre Endpunkte: u.a. Frequency of relapse, Time to first relapse after the start of the study, Percentage of participants free of disease activity

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 8. August 2016

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=2904)

### Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared the effects of GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009a; O'Connor 2009a)
- 4 Studien: compared GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013a; Mikol 2008; NCT01058005), with two comparing GA versus IFN-beta 1a 44 mcg SC (Mikol 2008; NCT01058005), one GA versus IFN-beta 1a 30 mcg IM (Lublin 2013a), one GA versus both IFN-beta 1a 44 mcg SC and IFN-beta 1a 30mcg IM (Calabrese 2012), and one comparing GA versus IFN-beta 1a 44mcg SC and natalizumab (NCT01058005)
- The RCTs included in the review were homogeneous in terms of included populations, treatment schedules and outcome measures. All studies included only participants with

active RRMS (prestudy relapse frequency ranging from 0.97 to 1.9) and low disability (EDSS 1.9 to 2.35).

- A total of 2904 participants were randomly assigned to IFNs (n=1704) and GA (n=1200).

#### Qualität der Studien:

- The risk of bias was variable across studies: incomplete outcome data was the main biased dimension (high risk of bias in all studies) because of high levels of dropout and missing data, followed by lack of blinding of participants and investigators and by selective outcome reporting (high risk of bias in three and two studies, respectively).
- All studies were at high risk for attrition bias.
- The quality of evidence for primary outcomes was judged as moderate for clinical end points, but for safety and some MRI outcomes (number of active T2 lesions), quality was judged as low.

#### Studienergebnisse:

##### **Number of participants who experienced at least one relapse at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences in effect at 24 months (RR 1.04, 95% CI 0.87 to 1.24; 3 Studien [2184 Patienten]) and at 36 months (RR 1.27, 95% CI 0.92 to 1.75; 1 Studie [509 Patienten]).

##### **Number of participants with confirmed worsening at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences were found when confirmed progression was analysed at 24 months (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.35; 3 Studien [2169 Patienten]) or at 36 months (RR 0.87, 95% CI 0.63 to 1.20; 1 Studie [487 Patienten])

##### **Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events**

- no significant differences were found between the two treatment groups (RR 0.95, 95% CI 0.64 to 1.40; 4 Studien [2685 Patienten]).
- Similar results were found when SAEs were considered (RR 0.99, 95% CI 0.63 to 1.56; 4 Studien [2685 Patienten]).

##### **Frequency of relapse**

- The rate ratio (1.06, 95% CI 0.95 to 1.18; 4 Studien) showed no difference between the two groups.
- At 36 months, data were provided by one study (Lublin 2013a); the rate ratio (1.40, 95% CI 1.13 to 1.74) was significantly higher in the IFN group (P value 0.002), favouring GA

##### **Time to first relapse**

- No differences were found (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16) without heterogeneity among studies

##### **Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes**

- Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or new contrast-enhancing T1 lesions at 24 months were similar (mean difference (MD) -0.15, 95% CI -0.68 to 0.39, and MD -0.14, 95% CI -0.30 to 0.02, respectively). However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly

greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD -0.58, 95% CI -0.99 to -0.18, P value 0.004, and MD -0.20, 95% CI -0.33 to -0.07, P value 0.003, respectively).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of people with RRMS, including clinical (e.g. people with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.

---

### **La Mantia L et al., 2016 [15].**

Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

Siehe auch: Yang T et al., 2019 [26]. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis.

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit RRMS

#### Intervention:

- Fingolimod

#### Komparator:

- Placebo oder DMDs

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 15 Februar 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5152)

### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Fingolimod administered at the approved dose of 0.5 mg orally once-daily is effective in increasing the number of people free from relapse (moderate quality of evidence) and from MRI gadolinium enhancing lesions (low quality of evidence), and in reducing the annualised relapse rate (moderate quality of evidence) at 24 months compared to placebo. A benefit on prevention of disability worsening was not observed (low quality of evidence). The risk of withdrawal due to adverse events was not significant (very low quality of evidence) (Summary of findings for the main comparison). Furthermore, MRI T2-weighted lesion load changes at 12 and 24 months favour fingolimod versus placebo.

A slight advantage of fingolimod at a dose of 0.5 mg compared to intramuscular interferon beta-1a in increasing freedom from relapse and from gadolinium-enhancing lesions at 12 months was observed (moderate quality of evidence). A benefit was found for other measures of clinical activity (relapse rate: moderate quality of evidence). No difference between the two active treatments was found regarding prevention of disability worsening at 12 months (low quality of evidence). The risk of withdrawal due to adverse events was not significant (moderate quality of evidence) (Summary of findings 2) despite a worst tolerability due to the higher incidence of adverse events. Furthermore, no difference was observed regarding the mean change of MRI T2-weighted lesion load at 12 months.

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

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

*Kommentare zum Review*

- Berichtet wurden ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien

---

**He D et al., 2016 [13].**

Teriflunomide for multiple sclerosis

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Teriflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3231)

Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day versus placebo for 2257 adults with relapsing forms of MS (Confavreux 2014; O'Connor 2011)

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day with add-on IFN versus placebo in 650 people with relapsing MS (Freedman 2012; NCT01252355)
- 1 Studie: teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS (Vermersch 2014)

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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

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

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

- Vermersch 2014 reported the safety of teriflunomide as monotherapy after the core treatment period of 48 weeks to 115 weeks. Compared to IFN\_-1a, there was no difference for both doses of teriflunomide in the incidence of AEs (low dose: RR 0.97, 95% CI 0.92 to 1.04, P value = 0.43; 211 participants; high dose: RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.03, P value = 0.29; 211 participants) or SAEs (low dose: RR 1.57, 95% CI 0.64 to 3.84, P value = 0.32; high dose: RR 0.79, 95% CI 0.27 to 2.26, P value = 0.66).
- However, the incidence of AEs leading to discontinuation in the IFN group was higher than those in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.38, 95% CI 0.18 to 0.78, P value = 0.008; high dose: RR 0.50, 95% CI 0.26 to 0.96, P value = 0.04).
- The most commonly reported AEs (10% or greater) in either teriflunomide group were nasopharyngitis, headache, paraesthesia, diarrhoea, hair thinning, back pain and elevated ALT levels. Among these AEs, the incidence of diarrhoea in both teriflunomide groups was higher than that in the IFN\_-1a group (low dose: RR 2.87, 95% CI 1.36 to 6.07, P value = 0.006; high dose: RR 2.64, 95% CI 1.24 to 5.63, P value = 0.01). Compared to IFN\_-1a, hair thinning was more common with high-dose teriflunomide rather than low-dose teriflunomide (RR 20.20, 95% CI 2.77 to 147.14, P value = 0.003).

- However, elevated ALT levels occurred with a lower frequency in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.36, 95% CI 0.19 to 0.65, P value = 0.0009; high dose: RR 0.33, 95%CI 0.17 to 0.61, P value = 0.0005). In addition, influenza-like illness was reported more frequently with IFN<sub>-1a</sub> than with teriflunomide (low dose: RR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18, P value < 0.00001; high dose: RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.16, P value < 0.00001). There was a similar incidence of other AEs between the IFN-1a group and teriflunomide groups.

#### **Annualized relapse rate**

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN<sub>-1a</sub> or as combination therapy with IFN. The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

#### *Kommentare zum Review*

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

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Tsivgoulis G et al., 2016 [24].**

The efficacy of natalizumab versus fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials.

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- RRMS patients

##### Intervention/Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- CochraneHandbook

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

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

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

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

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

### Qualität der Studien:

- K.A.

### Studienergebnisse:

Overall analysis and indirect estimates in randomized clinical trials

- Natalizumab was found to be associated with a greater reduction in the 2-year ARR compared to placebo (SMD: -0.62; 95% CI: from -0.76 to -0.48 and OR:0.32; 95%CI: from 0.25 to 0.41) than the ARR reduction of Fingolimod in 2 years compared to placebo (SMD: -0.38, 95% CI: from -0.48 to -0.28 and OR:0.50 95%CI: from 0.42 to 0.60)
- However, the percentage of patients with no relapse at 2 years was not found to be significantly different among the RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod (OR for Natalizumab: 3.04, 95% CI: from 2.29 to 4.03 vs OR for Fingolimod: 2.54, 95% CI: from 2.05 to 3.17, p-value for subgroup differences:0.33; ORindirect:1.20, 95% CI: from 0.84 to 1.71).
- Similarly, the percentage of patients with disability progression at 2 years did not differ between RRMS patients treated with Natalizumab and Fingolimod (OR for Natalizumab: 0.51, 95% CI: from 0.37 to 0.70 vs OR for Fingolimod: 0.67, 95% CI: from 0.48 to 0.94, p-value for subgroup differences: 0.23, Fig C in S1 File; ORindirect: 0.76, 95% CI: from 0.48 to 1.21).
- Finally, a significantly higher percentage of RRMS with NEDA at 2-years was found in patients randomized to receive Natalizumab than those randomized to receive Fingolimod in the corresponding RCTs [8,23] (OR for Natalizumab: 7.42, 95%CI: from 4.66 to 11.81 vs OR for Fingolimod: 4.08, 95%CI: from 3.04 to 5.47, p-value for subgroup differences:0.03; ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15).

Overall and subgroup analyses in observational study data

- In the subsequent analysis of all available observational study data no significant difference (p= 0.66) in the 2-year ARR was found among Natalizumab and Fingolimod (SMD:-0.05, 95% CI: from -0.26 to 0.16; and OR: 0.92; 95%CI: from 0.64 to 1.34;).
- Similarly, no significant difference in the proportion of patients with disability progression was observed between RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod at both 1-year (OR: 1.37, 95% CI: from 0.95 to 1.98, p value = 0.10) and 2-years (OR: 1.08, 95% CI: from 0.77 to 1.52; p-value = 0.36)

- Finally, in another subgroup analysis patients treated with Natalizumab were found to have a significantly higher proportion of relapse-free patients at 2-years patients compared to those treated with Fingolimod (OR: 2.19, 95% CI: from 1.15 to 4.18, p-value = 0.02).
- However, this difference was marginally not significant during the first year (OR: 1.61, 95% CI: from 0.94 to 2.78, p-value = 0.09) and considerable heterogeneity was observed within studies for both the 1st and 2nd year ( $I^2 > 80\%$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

#### **Siddiqui M et al., 2018 [23].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

- cladribine

##### Komparator:

- alternative DMTs

##### Endpunkte:

- efficacy and safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Januar 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

##### NMA:

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

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 44 Studien

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

#### **Annualized relapse rate**

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

#### **Berardi A et al., 2019 [1].**

Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches.

#### **Fragestellung**

A recent network meta-analysis by Siddiqui and colleagues suggested that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other highly efficacious DMTs in both active RRMS and in the HDA subpopulation<sup>19</sup>. However, due to the limited amount of subpopulation data (e.g. in HDA, RES and SOT subpopulations) reported for comparator studies, it was not feasible to conduct a conventional mixed treatment or indirect treatment comparison (ITC) of cladribine tablets across all relevant comparators within these subpopulations. This is due to a lack of specific published comparator data (e.g. ocrelizumab), a lack of a common comparator link (e.g. alemtuzumab) or due to numbers being insufficient to draw a robust informative comparison (e.g. fingolimod and natalizumab)<sup>20</sup>. The difficulty of conducting an ITC is further

highlighted in a recent network meta-analysis which, due to paucity of data, was only able to estimate fingolimod versus natalizumab in RES-RRMS and fingolimod versus dimethyl fumarate in HDA-RRMS<sup>20</sup>. Given the particular importance of early, efficacious interventions in reducing the progression of MS, it is critical to examine alternative methodological approaches to determine the comparative efficacy across a range of DMTs within these subpopulations of RRMS patients<sup>4,8</sup>.

To this end, a series of meta-regression models with adjustment for baseline risk were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the systematic literature review conducted by Siddiqui and colleagues<sup>19</sup>. The primary objective of this study was to further estimate the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative DMTs in adult patients with active RRMS, including meta-regression to provide subpopulation-specific estimates of drug effect for all relevant comparators in all populations of interest and with a particular focus on the high-efficacy comparators, namely fingolimod, natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab. The secondary objective was to determine the feasibility of conducting a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) employing patient-level data to validate the results from the meta-regression.

[19] Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1361–1371.

[20] Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7:e013430.

## **Methodik**

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [23]

A Bayesian meta-regression analysis was conducted to provide HDA-, RES- and SOT-specific estimates of the relative effect of cladribine tablets compared to all relevant DMT comparators in patients with active RRMS. The focus of the present manuscript is on the key highly efficacious comparators of alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab. This was achieved by running a series of models with adjustment for baseline risk that were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the SLR. The analysis was based on methodology for meta-regression on baseline risk published by the NICE Decision Support Unit (DSU)<sup>25</sup>. By modeling the effect of baseline risk on treatment effects relative to placebo, the regression model can be used to estimate the effects for any baseline risk characterizing a 1372 A. BERARDI ET AL. subpopulation (e.g. the average baseline risk corresponding to the RES or SOT subpopulations in the CLARITY trial). Baseline risk was defined as the probability of disability progression confirmed at 3 or 6 months (measured at 24 months) or the annualized relapse rate in the placebo arm. The baseline risk in non-placebo-controlled studies was estimated in the network based on the joint distribution of the available placebo-specific effects and estimated differences in relative treatment effects.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [23]

### Qualität der Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [23]

### Studienergebnisse:

- Confirmed disability progression at 6 months
  - Only studies reporting 6M-CDP at 24 months were included in the analysis. The network for 6M-CDP consisted of 19 studies reporting outcomes for 14 treatments. Overall, 11 of the 19 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment (centered on placebo).
  - The results of the meta-regression analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of 6M-CDP, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious in the HDA population than fingolimod (HR: 0.77, 95% CrI [0.40; 1.44]), alemtuzumab (HR: 0.92, 95% CrI [0.40; 2.23]) and ocrelizumab (HR: 0.87, 95% CrI [0.36; 2.02]). However, a similar result was not found for the comparison of cladribine tablets and natalizumab (HR: 1.08, 95% CrI [0.53; 2.21])
  - Given the similarity in the baseline risk between the HAD and RES subpopulations, analogous HR estimates versus placebo were obtained in the HDA and RES subpopulations. All interventions in the SOT subpopulation were estimated to be less effective against placebo than in the HDA population due to the negative association of baseline risk on the relative treatment effect.
- Confirmed disability progression at 3 months
  - When studies reporting 3M-CDP at 24 months were included in the analysis, the network consisted of 18 studies reporting outcomes for 15 treatments. Overall, 13 of the 18 studies used in the meta-regression were placebo-controlled trials
  - Similar to 6M-CDP, the results of the meta-regression analysis showed considerable overlap in the credible intervals for the HRs of 3M-CDP; no therapy statistically dominated in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to have a similar efficacy profile to natalizumab in the HDA population (HR versus natalizumab of 0.97, 95% CrI [0.58; 1.63]). A similar result was not found for the comparison of cladribine tablets to alemtuzumab (HR: 1.72, 95% CrI [0.66; 4.67]) or ocrelizumab (HR: 1.15, 95% CrI [0.58; 2.24]); cladribine tablets were more efficacious than fingolimod (HR: 0.72, 95% CrI [0.46; 1.12]).
- Annualized relapse rate
  - A total of 41 studies covering 17 different treatments were included in the ARR network. Twenty-five of the 41 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment
  - Cladribine tablets, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab were each estimated to reduce the ARR with very high probability, greater than 0.975, when compared to placebo in all subpopulations
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious than fingolimod (rate ratio, RR: 0.89, 95% CrI [0.69; 1.14]), but less efficacious than alemtuzumab (RR: 1.20, 95% CrI [0.89; 1.63]), natalizumab (RR: 1.16, 95% CrI [0.89; 1.53]) and ocrelizumab (RR: 1.06, 95% CrI [0.78; 1.45]).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of the analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of confirmed disability progression at 3 and 6 months, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy. Cladribine tablets were associated with a high probability of being superior to placebo in HDA, RES and SOT subpopulations. Consequently, the results of these meta-regression analyses suggest that cladribine tablets have comparable efficacy to alternative high-efficacy DMTs in active RRMS, specifically in patients diagnosed with HDA, RES or SOT. These findings also support the previous network meta-analysis that suggested cladribine tablets were a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in RRMS patients with high disease activity.

---

### McCool R et al., 2019 [18].

Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis.

Für UE siehe auch: Ng HS et al., 2020 [21]. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review.

### Fragestellung

The objective of this study was to conduct a systematic literature review (SLR) and NMA to evaluate the relative efficacy and safety of ocrelizumab compared with all approved DMTs for the treatment of patients with RMS, across seven measures of efficacy and safety.

### Methodik

#### Population:

- Adults. Patients with relapsing forms of MS. Trials of mixed populations more than 75% have a relapsing form of MS

#### Intervention:

- Ocrelizumab (600mg), Interferon  $\beta$ -1a (s.c. [22–44 $\mu$ g] or i.m. [30 $\mu$ g]), Interferon  $\beta$ -1b (250–500 $\mu$ g), Pegylated interferon (125mg), Glatiramer acetate (20mg, 40mg), Natalizumab (300mg), Teriflunomide (7 or 14mg), Fingolimod (0.5mg), Dimethyl fumarate (240mg), Daclizumab (150mg), Alemtuzumab (12mg), Cladribine (3.5 or 5.25mg/kg)

#### Komparator:

- Placebo or DMT

#### Endpunkte:

- Annualized relapse rate/number of relapses, 12-week CDP, 24-week CDP, Proportion relapse free, Serious adverse events, Discontinuations due to adverse events, All cause discontinuation

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were originally searched on 30 October 2014 to identify randomized controlled trials (RCTs) for inclusion in the review and network meta-analyses (NMA). Updates performed in November 2016 and July 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

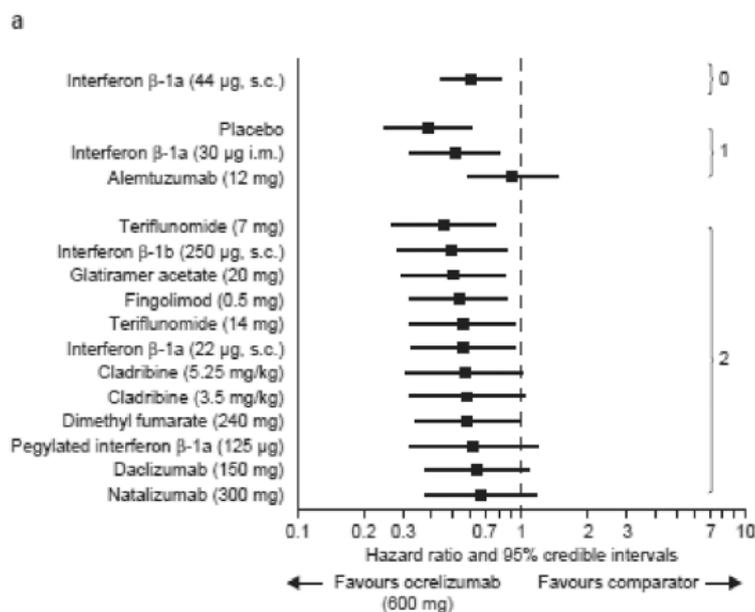
- 33 trials were included

Qualität der Studien:

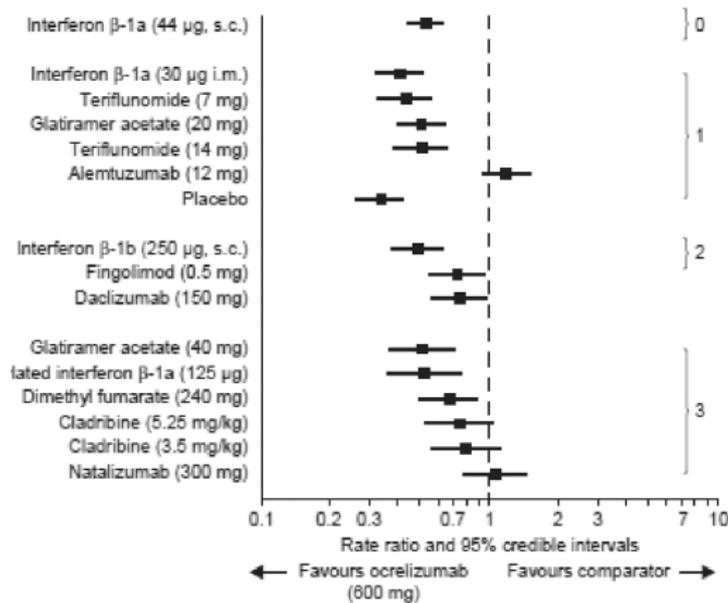
- The risk of bias in the 46 trials assessed was generally acceptable. There was little evidence to suggest that authors measured more outcomes than they reported. There is some risk of bias because some trials were not double-blind and had unexpected drop outs and missing or inappropriate ITT analyses. The risk of bias evaluation was limited by the availability of information for each of the trials.

Studienergebnisse:

- 12-week confirmed disability progression network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 12-week CDP than 10 other treatments, including placebo



- Annualized relapse rate network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the ARR than 12 other treatments, including placebo



- Serious adverse events network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs showed that there was no evidence of a difference between ocrelizumab and any other treatments in the risk of SAEs
- 24-week CDP
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 24-week CDP than placebo, interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) and teriflunomide 7 mg
- all-cause discontinuation
  - For all-cause discontinuation of treatment, the comparison of 17 treatments in 26 trials (Table D17) provided evidence to suggest that patients who receive ocrelizumab are less likely to discontinue than patients who receive pegylated interferon  $\beta$ -1a or interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif), but are more likely to discontinue than patients who receive alemtuzumab or natalizumab

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Ocrelizumab has proven efficacy versus interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) in the pivotal trials OPERA I and OPERA II (Hauser et al., 2017). However, direct comparisons of ocrelizumab with all other DMTs have not been conducted. Therefore, we estimated relative treatment effects for ocrelizumab versus all DMTs currently approved for the treatment of RMS, by examining four efficacy and three safety outcomes in NMs. These models and the SUCRA ranking values calculated from them suggest that ocrelizumab has an efficacy and safety profile that is superior to or comparable with other available DMTs across all outcomes, except natalizumab and alemtuzumab for one safety outcome: all-cause discontinuation. When interpreting these all-cause discontinuation results, it is necessary to consider possible bias from the inability to discontinue induction treatments once the induction phase has been completed, and the fact that patients were not blinded to the treatment in some pivotal open-label trials. Ocrelizumab provides a treatment option that demonstrates consistent efficacy and safety across all analyzed outcomes.

Most recently in November 2017, Siddiqui et al. compared efficacy across five outcomes: ARR, 12-week CDP, 24-week CDP, proportion relapse-free, no evidence of disease activity (NEDA) and a single combined safety outcome (any AEs) (Siddiqui et al., 2017). These analyses were performed in active relapsing-remitting MS (RRMS) and a subgroup with high disease activity. This manuscript made different analysis assumptions, including the inclusion of trials with a shorter duration in the ARR network but the exclusion of trials under 24 months from the CDP NMAs; they also ran an NMA on the NEDA endpoint despite differences in imaging definitions and monitoring timepoints across trials. In addition, the treatment rankings in Siddiqui et al. were based on the point estimates of treatment effect in the NMAs, which, unlike the SUCRA approach reported here, do not consider the uncertainty of these ranking estimates.

#### *Kommentare zum Review*

Analysis for this work was performed by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Quantics Biostatistics and York Health Economics Consortium (YHEC) and funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Medical writing support was provided by Fraser Harris of Oxford PharmaGenesis, UK, with funding from F. Hoffmann-La Roche Ltd.

---

#### **Fogarty E et al., 2016 [2].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

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

#### Population:

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

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

- Annualised relapse rate (ARR), disability progression

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Collaboration's Risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

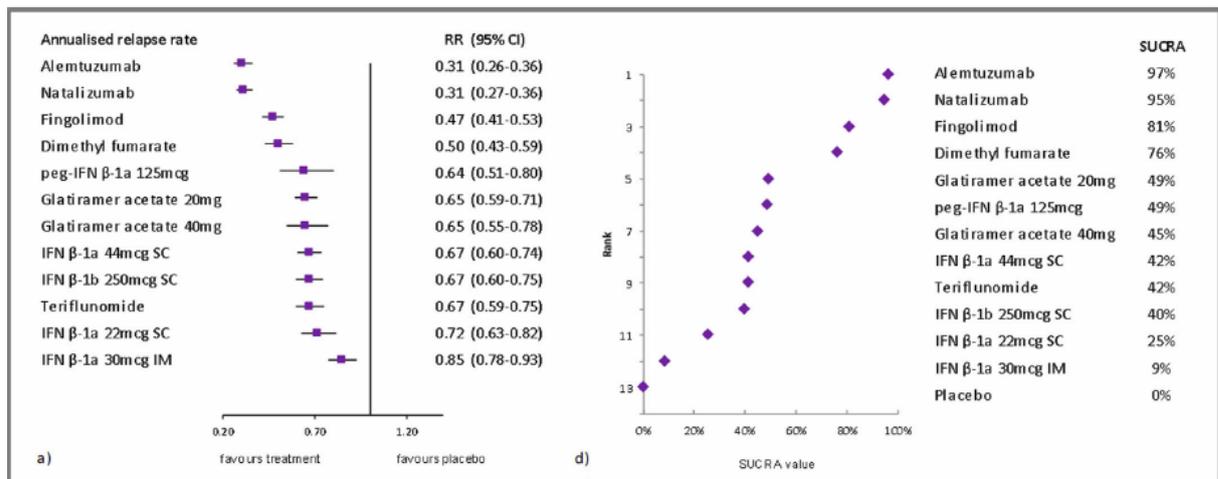
- 28 (N=17,040 patients)
- Eingeschlossenen Studien: ARR outcomes were obtain from all 28 trials, while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Qualität der Studien:

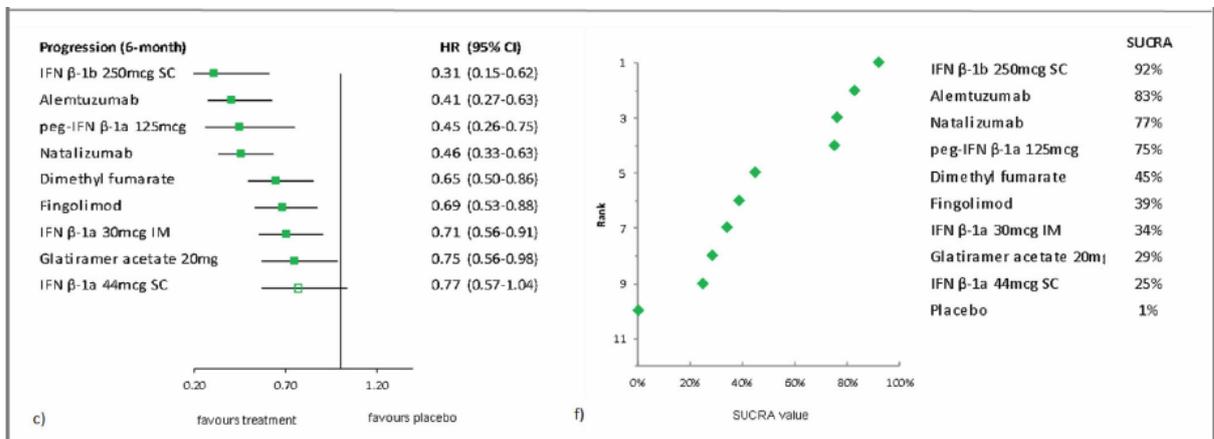
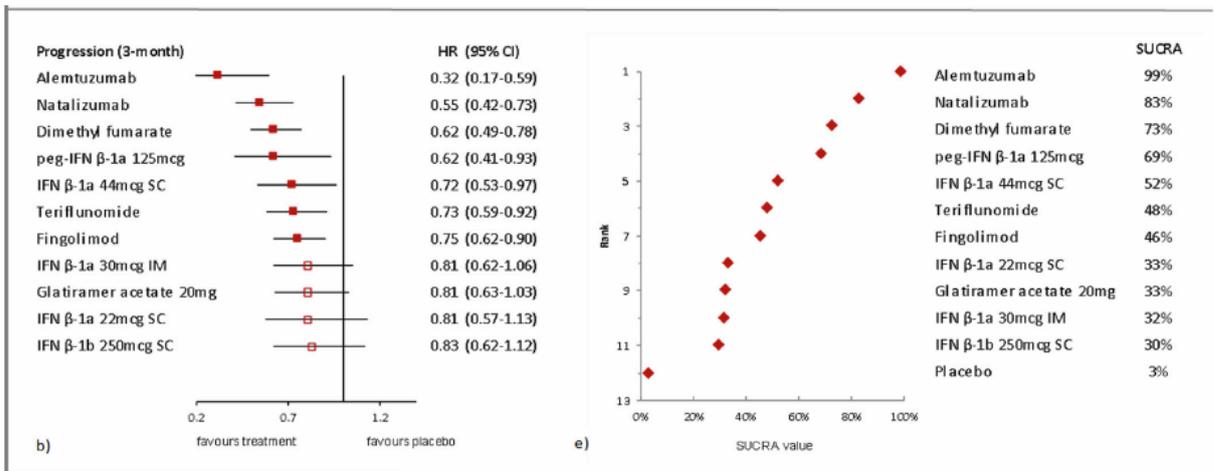
- The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).

Studienergebnisse:

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



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



### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

### Kommentare zum Review

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

### Xu X et al., 2018 [25].

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

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- Patients with RRMS

### Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

### Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF $\beta$ -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 $\beta$ -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 $\beta$ -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF $\beta$ -1a. As a standard treatment, INF $\beta$ -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 INFβ-1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INFβ-1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INFβ-1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INFβ-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).

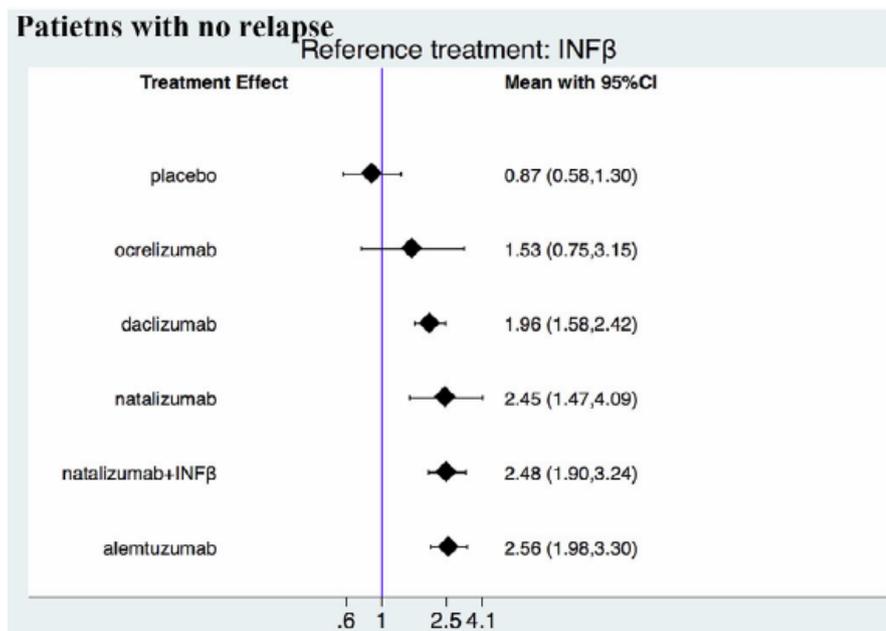
The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INFβ-1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INFβ-1a, and placebo.

- 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.

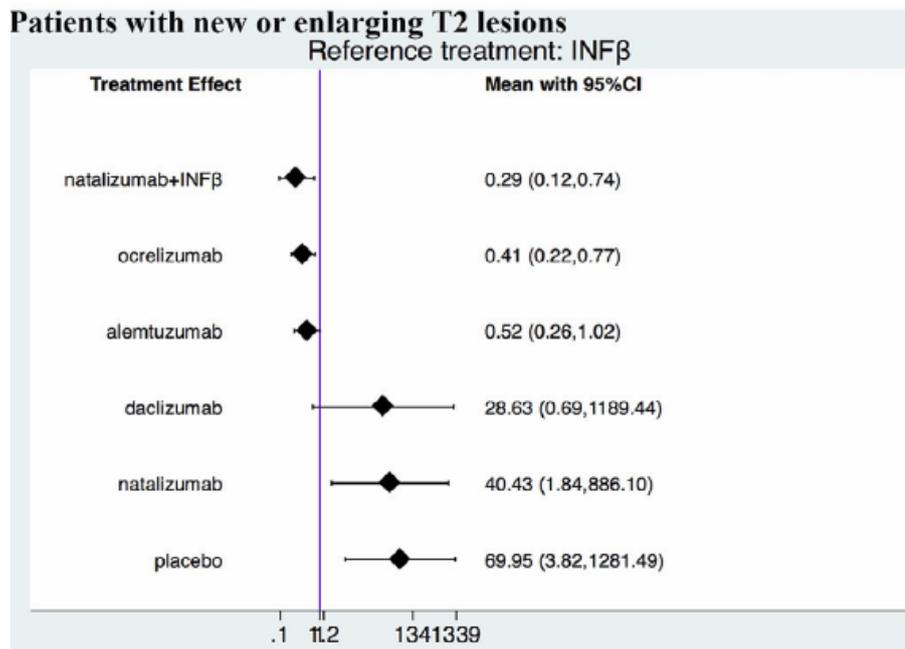
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INFβ-1a were largely due to hospitalizations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

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INFβ-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.

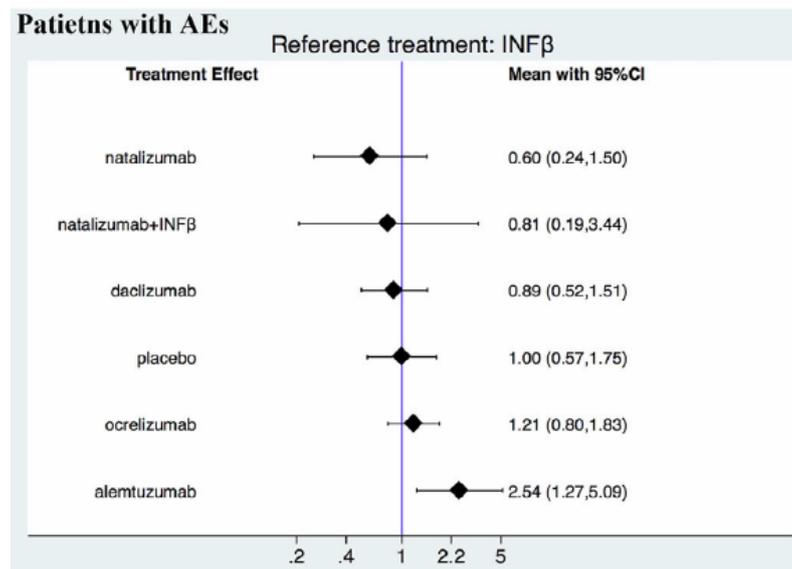
- Secondary outcomes:
  - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INFβ-1a or placebo



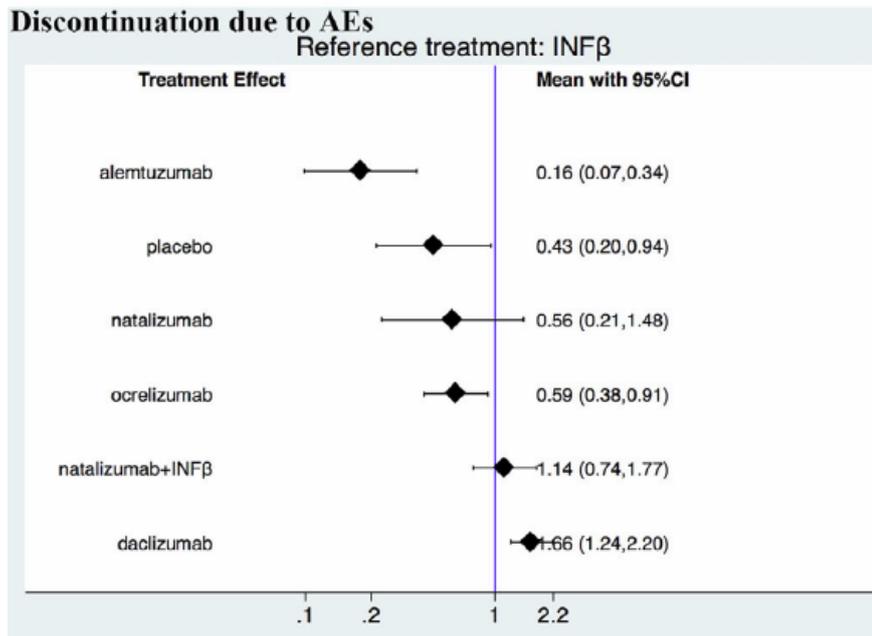
- Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INFβ-1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).



- 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 INFβ-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 $\beta$ -1a. Natalizumab plus INF $\beta$ -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

---

### Lucchetta R et al., 2018 [17].

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  $\beta$ -1a; interferon  $\beta$ -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.

---

**Li H et al., 2019 [16].**

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](http://www.clinicaltrials.gov)) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform ([apps.who.int/trialsearch](http://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: Mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, peginterferon beta-1a (Plegridy), dimethyl fumarate, teriflunomide, interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate and interferon beta-1b (Betaseron) were statistically more efficacious than placebo in the efficacy outcome. Alemtuzumab and ocrelizumab were superior to interferon beta-1a (Rebif), and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was better than IFN  $\beta$ -1b (Avonex).
  - NMA: In terms of efficacy, all drugs were more effective than placebo, with RRs ranging between 0.47 [95% credible interval (CrI) 0.27–0.80] for mitoxantrone and 0.87 (0.77–0.98) for IFN  $\beta$ -1a (Avonex). For the other 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  $\beta$ -1a (Rebif), IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) and IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -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), natalizumab, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Rebif), teriflunomide 14 mg and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif). For sustained accumulation of disability (6 months), peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Avonex) and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif); IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was statistically better than IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -1b (Avonex), glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). Alemtuzumab and ocrelizumab were better than other DMTs, apart from natalizumab and dimethyl fumarate. Natalizumab was better than glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). No usable data were available for mitoxantrone.
- Acceptability (treatment discontinuation)
  - Direct comparison: For acceptability, IFN  $\beta$ -1b (Betaseron), IFN  $\beta$ -1a (Rebif), peginterferon beta-1a, dimethyl fumarate and glatiramer acetate were not as well tolerated as placebo; IFN  $\beta$ -1a (Rebif) was not as well tolerated as alemtuzumab.
  - NMA: Glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) were worse than placebo (RRs ranging between 2.44 and 3.49). Fingolimod and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) had significantly lower discontinuation than glatiramer acetate, dimethyl

fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) (RRs ranging between 2.70 and 3.90). IFN  $\beta$ -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 ( $\beta$ -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  $\beta$ -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.

---

### **Mendelez-Torres G et al., 2018 [19].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- people diagnosed with RRMS

##### Intervention:

- injectable beta-interferons (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA)

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

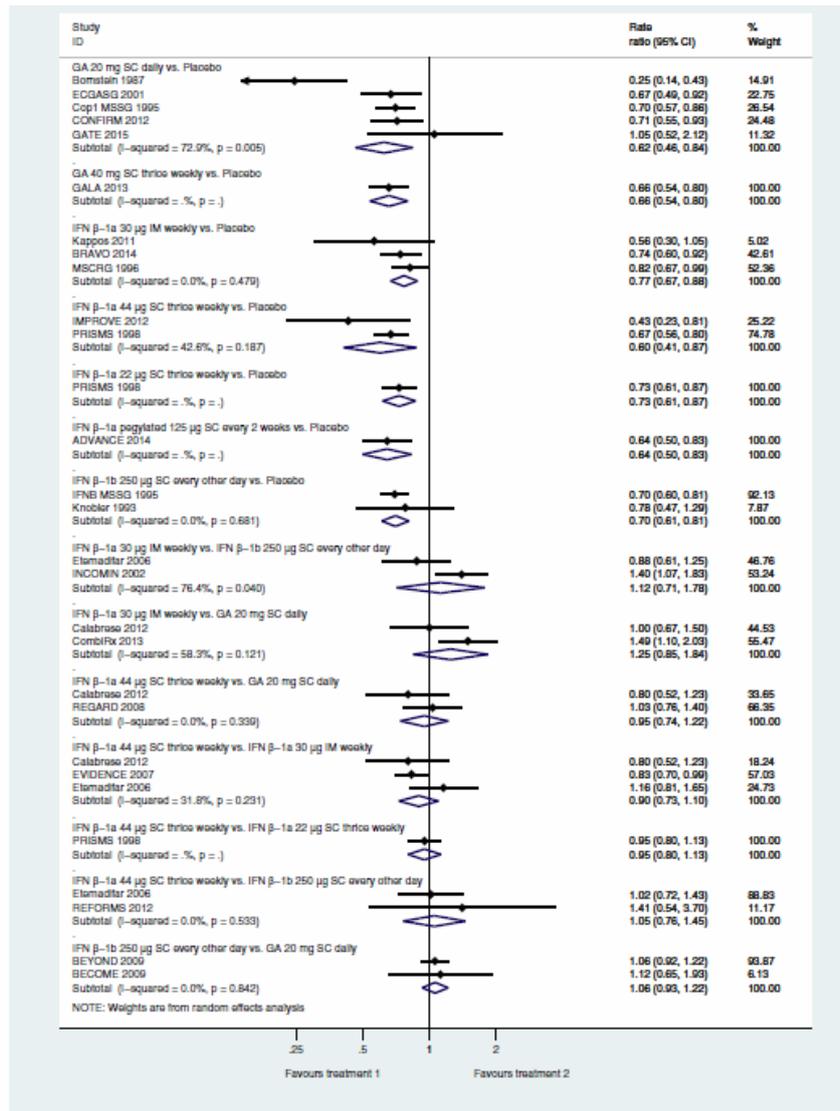
- 24 primary studies
- 14 trials were placebo-controlled, the remaining 10 trials only compared active drugs against each other. One trial reported only adverse events data. The modal follow-up was 24 months.

Qualität der Studien:

- All studies that adequately detailed their method of randomization (n = 15, 63%) were appraised as being at low risk of bias in this domain. A similar number of studies (n = 15) were judged to be at low risk of bias from allocation concealment, though one study was classed as at high risk of bias in this domain. We judged that most studies were at high risk of bias in blinding of participants and personnel (n = 24, 83%) and blinding of outcome assessment (n = 18, 75%) due to a combination of injection site reactions in placebo-controlled trials and an open label design. Five studies (21%) were at high risk of bias from incomplete outcome data due to differential attrition between arms, and we believed that four studies (17%) were at high risk of bias from selective reporting. Finally, most studies (n = 17, 71%) were at high risk of bias from other sources, generally stemming from industry sponsorship

Studienergebnisse:

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



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

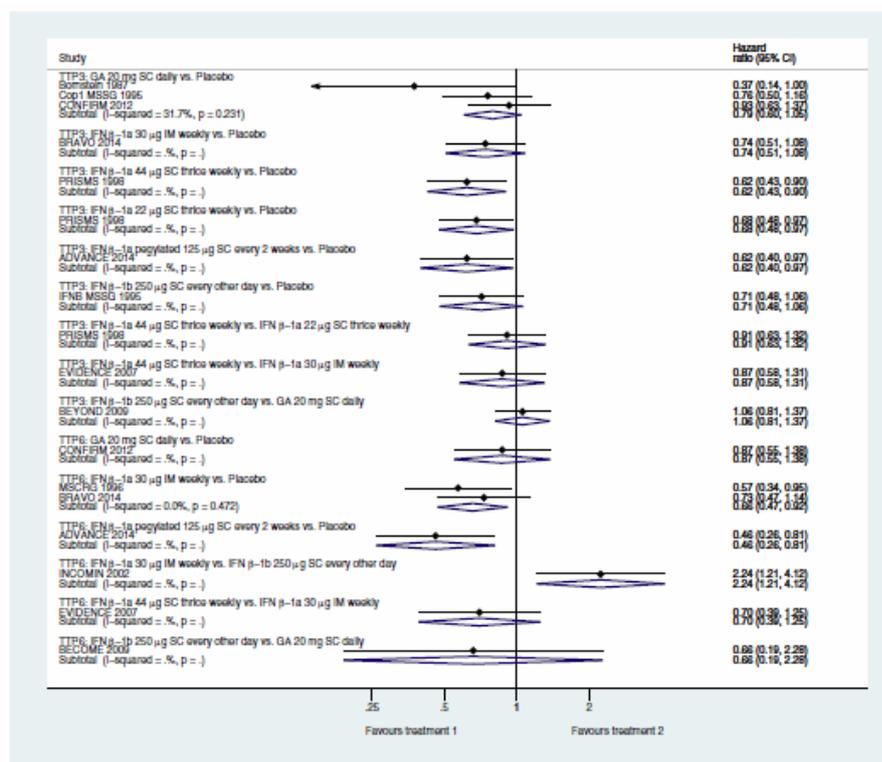
**Table 3** Network meta-analysis results for annualised relapse rate<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup>Findings are expressed as rate ratio (RR) with 95% CI

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

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



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

**Table 4** Network meta-analysis results for time to progression<sup>a</sup>

| Time to progression confirmed at 3 months      |       |  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |
|--|-------|--|--|---|--------------------------------------|-------------------|--|--|-------------------------------|
| Drug   | SUCRA | IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly    | PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks | IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly | IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly | GA 20 mg daily    | IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day | Placebo                                      | GA 40 mg SC thrice weekly     |
| IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly    | 0.77  |  | 1.01 (0.59, 1.74)                            | 0.92 (0.65, 1.30)                           | 0.86 (0.62, 1.19)                    | 0.82 (0.56, 1.22) | 0.81 (0.53, 1.22)                              | 0.63 (0.46, 0.86)                            | Not included in this analysis |
| PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks   | 0.75  |  |  | 0.91 (0.52, 1.59)                           | 0.85 (0.49, 1.46)                    | 0.81 (0.49, 1.34) | 0.80 (0.47, 1.34)                              | 0.62 (0.40, 0.97)                            |                               |
| IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly    | 0.62  |  |  |   | 0.94 (0.62, 1.42)                    | 0.90 (0.59, 1.36) | 0.88 (0.57, 1.36)                              | 0.68 (0.49, 0.96)                            |                               |
| IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly           | 0.5   |  |  |   |                                      | 0.96 (0.65, 1.42) | 0.94 (0.62, 1.43)                              | 0.73 (0.53, 1.00)*                           |                               |
| GA 20 mg daily                                 | 0.44  |  |  |   |                                      |                   | 0.98 (0.78, 1.24)                              | 0.76 (0.60, 0.97)                            |                               |
| IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day | 0.39  |  |  |   |                                      |                   |  | 0.78 (0.59, 1.02)                            |                               |
| Placebo  | 0.02  |  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |
| Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)     |       | 0.35, 2, 0.84                                  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |
| Time to progression confirmed at 6 months      |       |  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |
| Drug   | SUCRA | IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day | PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks | IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly | IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly | GA 20 mg daily    | Placebo  | PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks | GA 40 mg thrice weekly        |
| IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day | 0.9   |  | 0.74 (0.32, 1.71)                            | 0.71 (0.32, 1.60)                           | 0.50 (0.29, 0.87)                    | 0.42 (0.21, 0.83) | 0.34 (0.18, 0.63)                              |  | Not included in this analysis |
| PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks   | 0.71  |  |  | 0.97 (0.40, 2.33)                           | 0.68 (0.35, 1.31)                    | 0.56 (0.28, 1.15) | 0.46 (0.26, 0.81)                              |  |                               |
| IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly    | 0.7   |  |  |   | 0.70 (0.39, 1.25)                    | 0.58 (0.27, 1.27) | 0.47 (0.24, 0.93)                              |  |                               |
| IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly           | 0.4   |  |  |   |                                      | 0.83 (0.49, 1.41) | 0.68 (0.49, 0.94)                              |  |                               |
| GA 20 mg daily                                 | 0.25  |  |  |   |                                      |                   | 0.82 (0.53, 1.26)                              |  |                               |
| Placebo  | 0.05  |  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |
| Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)     |       | 0.77, 1, 0.38                                  |  |   |                                      |                   |  |  |                               |

<sup>a</sup>Findings are presented as HR (95% CI)

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

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

## 3.4 Leitlinien

---

### Montalban X et al., 2018 [20].

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

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

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar. Keine Angaben gefunden. Unklar ob LL mit Patientenbeteiligung erstellt wurde.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse dargelegt. Kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Die zugrundeliegende Evidenz der Empfehlungen ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Update soll 2020 durchgeführt werden.

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### GoR, LoE

- 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.

#### 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 RRMS and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

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

- 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)

- 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)
- Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions–contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:
  - Patient characteristics and comorbidities;
  - Disease severity/activity;
  - Drug safety profile;
  - Accessibility of the drug.
 (consensus statement)
- Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)
- Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)

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?

- Consider combining MRI with clinical measures when evaluating disease evolution in treated patients. (weak) R11. When monitoring treatment response in patients treated with DMDs, perform a standardized reference brain MRI usually within 6 months of treatment onset and compare it with a further brain MRI performed typically 12 months after starting treatment. Adjust the timing of both MRIs, taking into account the following aspects:
  - the drug's mechanism of action (particularly the speed of action);
  - disease activity (including clinical and MRI measures)
 (consensus statement)
- When monitoring treatment response in patients treated with DMDs, the measurement of new or unequivocally enlarging T2 lesions is the preferred MRI method supplemented by GAD-enhancing lesions for monitoring treatment response. Evaluation of these parameters requires the following:

- high-quality, standardized MRI scans;
- interpretation by highly qualified readers with experience in MS.  
(consensus statement)
- When monitoring treatment safety in patients treated with DMDs, perform a standardized reference brain MRI:
  - every year in low-risk progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) patients;
  - more frequent MRIs (on a 3–6 monthly basis) in high-risk PML patients (John Cunningham virus (JCV) positive, natalizumab treatment duration over 18 months);
  - in patients with high risk of PML who switch drugs at the time that the current treatment is; discontinued and after the new treatment is started  
(consensus statement)

Review question 6: Treatment strategy if inadequate treatment response: In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4 and 5 (patients with relapsing MS treated with DMDs) of this guideline. (strong)
- 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)

(...)

- When treatment with a highly efficacious drug is stopped, either due to inefficacy or safety concerns, consider starting another highly efficacious drug. When starting the new drug, take into account the following factors:
  - disease activity (clinical and MRI), the greater the activity, the higher the urgency to start new treatment;
  - half life and biological activity of the previous drug;
  - the potential for resumed disease activity or even rebound (particularly with natalizumab).
  - (consensus statement)
- In treatment decisions, consider the possibility of resumed disease activity or even rebound when stopping treatment, particularly with natalizumab. (weak)

#### Long-term Treatment

- Consider continuing a DMD if a patient is stable (clinically and on MRI) and shows no safety or tolerability issues. (weak)

---

**Rae-Grant A et al., 2018 [22].**

*American Academy of Neurology (AAN)*

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- 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

GoR

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

## 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

## **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).
- 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.
- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).
- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians 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).
- Clinicians should offer ocrelizumab to people with PPMS who are likely to benefit from this therapy unless there are risks of treatment that outweigh the benefits (Level B).

### Switching DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).
- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).
- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).

- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).
- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody–positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).
- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

#### Stopping DMT

- In people with RRMS who are stable on DMT and want to discontinue therapy, clinicians should counsel people regarding the need for ongoing follow-up and periodic reevaluation of the decision to discontinue DMT (Level B).
- Clinicians should advocate that people with MS who are stable (that is, no relapses, no disability progression, stable imaging) on DMT should continue their current DMT unless the patient and physician decide a trial off therapy is warranted (Level B).
- Clinicians should assess the likelihood of future relapse in individuals with SPMS by assessing patient age, disease duration, relapse history, and MRI-detected activity (e.g., frequency, severity, time since most recent relapse or gadolinium-enhanced lesion) (Level B).
- Clinicians may advise discontinuation of DMT in people with SPMS who do not have ongoing relapses (or gadolinium enhanced lesions on MRI activity) and have not been ambulatory (EDSS 7 or greater) for at least 2 years (Level C).
- Clinicians should review the associated risks of continuing DMTs vs those of stopping DMTs in people with CIS using DMTs who have not been diagnosed with MS (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- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly, IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly) and ocrelizumab (vs IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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- $\beta$ -1a IM once weekly
- Fingolimod is possibly no more effective than IFN- $\beta$ -1a IM weekly in reducing the risk of disability progression over 1 year (low confidence).
- IFN- $\beta$ -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- $\beta$  or glatiramer acetate, alemtuzumab is more effective than IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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- $\beta$ , 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.

In people with progressive MS, are DMTs superior to placebo or other DMTs as measured by relapse rate or in-study disease progression?

- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (moderate confidence): IFN- $\beta$ -1a 60  $\mu$ g IM weekly (SPMS) and mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS).
- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs compared with placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (very low confidence):

azathioprine, immunoglobulins, and methotrexate (chronic progressive MS, older terminology that is undefined but included present PPMS and SPMS disease types). There is insufficient evidence to determine the efficacy of high-dose corticosteroids compared with low-dose corticosteroids in reducing the risk of relapse in people with SPMS (very low confidence).

- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (RRMS or SPMS; moderate confidence): mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS) and ocrelizumab (PPMS).
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (low confidence): cladribine (SPMS), fingolimod (PPMS), glatiramer acetate (progressive forms of MS and PPMS), IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly (SPMS and PPMS), IFN- $\beta$ -1a subcutaneous 3 times per week (SPMS), IFN- $\beta$ -1b subcutaneous alternate day (SPMS and PPMS), and rituximab (PPMS).
- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs relative to placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (very low confidence): azathioprine, corticosteroids added to mitoxantrone, cyclophosphamide, immunoglobulins, and methotrexate (CPMS [PPMS]).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 06.11.2020**

| # | 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 Nov 2015 to present |

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.11.2020**

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | multiple sclerosis/therapy[mh]  |
| 2 | multiple scleros*[ti]   |
| 3 | ((ms[ti] OR rms[ti]) OR rrms[ti] OR spms[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 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] |

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
|    | 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 ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 10 | (#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]   |
| 11 | (#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))  |
| 12 | (#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])  |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.11.2020

| # | 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 ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 6 | (#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])   |

## Referenzen

1. **Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL.** Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* 2019;35(8):1371-1378.
2. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15\\_AM-RL-IV\\_TH-Ergaenzung\\_Alemtuzumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Siponimod\\_D-513\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-362/2018-11-01\\_Geltende-Fassung\\_Cannabis-AB\\_D-358.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-362/2018-11-01_Geltende-Fassung_Cannabis-AB_D-358.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19\\_Geltende-Fassung\\_Fingolimod\\_D-157\\_D-198.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Fampridin\\_D-013.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02_Geltende-Fassung_Fampridin_D-013.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07\\_Geltende-Fassung\\_Dimethylfumarat\\_D-100.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Cladribin\\_D-327.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20\\_Geltende-Fassung\\_Teriflunomid\\_D-078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf).
13. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.
14. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(11):Cd009333. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>.
15. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
16. **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 28.05.2019 [Epub ahead of print].
17. **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.
18. **McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al.** Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019;29:55-61.
19. **Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al.** Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. BMC Neurol 2018;18(1):162.
20. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018;24(2):96-120.
21. **Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H.** Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. Expert Opin Drug Saf 2020;19(9):1069-1094.

22. **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: 12.11.2020]. URL: [https://download.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/PermaLink/WNL/A/WNL\\_2018\\_04\\_19\\_RAEGRANT\\_NEUROLOGY2017835181R1\\_SDC3.pdf](https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf).
23. **Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL.** Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1361-1371.
24. **Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al.** The efficacy of natalizumab versus fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0163296.
25. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:322-328.
26. **Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, et al.** The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(4):637-645.
27. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo  
5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-344**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.12.2020

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

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

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Gemäß der aktuellen Leitlinien (LL) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), die seit August 2020 in einer Konsultationsfassung vorliegen, wird die Behandlung der aktiven RMS mit Immuntherapeutika durchgeführt, deren Ziele die Verhinderung/Reduktion klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) sowie Erhalt der Lebensqualität sein sollte. Nachrangig wird ein Effekt auf die subklinische radiographische (im MRT messbare) Krankheitsaktivität angestrebt. Nach den neuen LL der DGN wird eine Einteilung der Immuntherapeutika in drei Klassen gemäß der Wirkstärke im Sinne der Effekte auf die Schubraten vorgenommen. Hiernach werden in Wirksamkeitskategorie 1 (relative Schubratenreduktion im Vergleich zu Placebo von 30–50 %) die Präparate Beta-Interferone, Glatirameride, Teriflunimod und Dimethylfumarat eingeordnet. Wirksamkeitskategorie 2 (relative Schubratenreduktion im Vergleich zu Placebo von 50–60 %) umfasst Cladribin, Ozanimod und Fingolimod, in Wirksamkeitskategorie 3 (relative Schubratenreduktion > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) fallen Alemtuzumab, Ocrelizumab, Natalizumab und Rituximab (wobei dieses in Deutschland nicht zugelassen ist).

Die LL beschreiben bei niedriger Evidenz das Problem der unzureichenden Definition der entzündlichen Aktivität im Sinne der „aktiven“ oder „hochaktiven“ RMS, insgesamt wurde hier – bei unterschiedlichen und teilweise unscharfen Definitionen in Fachinformationen einzelner Präparate – der MRT-basierten Krankheitsaktivität (T2-Läsionen, Gadolinium-aufnehmende Läsionen) ein vergleichsweise hoher Stellenwert beigemessen. Dennoch finden die Begriffe „aktive“ und „hochaktive“ MS im Versorgungsalltag Anwendung und beeinflussen Behandlungsentscheidungen (s. u.).

Als weitgehend etablierter Behandlungsstandard und damit Versorgungspraxis in Deutschland kann die Empfehlung zu bzw. der Beginn einer frühzeitigen Immuntherapie der RMS angesehen werden, wobei zu Beginn (falls wahrscheinlich kein hochaktiver Verlauf vorliegt) zunächst Präparate der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden sollen, vor allem aufgrund der geringen Langzeitriskien (vor allem bei Beta-Interferonen und Glatirameroide). Die LL sehen jedoch auch ein Szenario für das Zuwarten bis zum Beginn einer Immuntherapie unter engmaschiger Überwachung des Krankheitsverlaufs im Konsens mit dem Patienten vor, wenn die initiale Präsentation der Erkrankung und der bisherige zeitliche Verlauf einen weiteren milden Verlauf erwarten lassen. Allerdings gibt es bislang keine präzise Vorhersagemöglichkeit des Krankheitsverlaufs bei individuellen Patienten.

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.12.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

### **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS), die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Gemäß der LL und dem Versorgungsalltag wird bei neu diagnostizierten Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom oder RMS die initiale Präsentation (Klinik, MRT) und ggf. der bisherige Verlauf bei der Entscheidung zum unmittelbaren Beginn oder Aufschub des Beginns der Immuntherapie herangezogen. Bei erwartetem milden Verlauf wird auch gemäß der aktuellen LL (und in Übereinstimmung mit dem bisher praktizierten Behandlungsstandard) in der Regel ein Zuwarten unter engmaschiger klinischer und bildgebender Kontrolle oder die Verordnung einer Immuntherapie der Wirksamkeitskategorie 1 praktiziert. Die Auswahl des Präparates innerhalb dieser Wirksamkeitskategorie soll sich an den Nebenwirkungen und Komorbiditäten sowie Patientenpräferenzen orientieren. Falls es Indikatoren eines „wahrscheinlich hochaktiven“ Verlaufs gibt, die zu denen gemäß der LL ein alltagsrelevantes neurologisches Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie und  $\geq 10$  MS-typische Läsionen und mindestens eine Gadolinium-aufnehmende Läsion im initialen MRT gehören, kann in Einzelfällen auch eine initiale Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Auf die Problematik der nicht standardisierten Definition eines aktiven bzw. hochaktiven Verlaufs der RMS wurde oben eingegangen. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass es in der Versorgungspraxis einen Interpretationsspielraum bei behandelnden Neurologen bezüglich der Klassifikation eines aktiven oder hochaktiven Verlaufs und damit der Auswahl der initialen Immuntherapie-Wirksamkeitskategorie und des einzelnen Präparates gibt. Dasselbe gilt für die initiale Entscheidung zum unmittelbaren Therapiebeginn nach Diagnosestellung versus Zuwarten unter engmaschiger Beobachtung.

Bei weiterer Krankheitsaktivität unter einem Immuntherapeutikum der Wirksamkeitskategorie 1 (definiert nach LL als mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder ein klinischer Schub und  $\geq 1$  MS-typische Läsion im MRT oder zu mindestens zwei Zeitpunkten  $\geq 1$  MS-typische Läsion ab Monat 7 nach Behandlungsbeginn in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren) wird je nach Krankheitsaktivität ein Wechsel auf ein Präparat der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 empfohlen. Ein Wechsel auf ein anderes Präparat innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 sollte nur erwogen werden, wenn es Patienten-seitige Gründe gegen einen Wechsel auf ein Präparat in Kategorie 2 oder 3 gibt.

Dieser schon seit vielen Jahren als Eskalationstherapie bekannte Therapiealgorithmus ist im Prinzip als weitgehender Konsens auch in der Versorgungspraxis anzusehen. Allerdings gibt es auch hier bislang eine große inter-individuelle Variabilität von behandelnden Neurologen bezüglich der Definition der Krankheitsaktivität unter Immuntherapie und damit Bestimmung der Notwendigkeit zur Therapieeskalation, also Wechsel von Kategorie 1 zu Kategorie 2/3. Hinzu kommt das Problem der in vielen Fällen qualitativ minderwertigen und nicht-standardisierten MRT-Untersuchungen, das in vielen Fällen dazu führt, dass MRT-basierte Krankheitsaktivität (neue T2-Läsionen) nicht präzise erfasst werden kann und daher bei fehlender Vergleichbarkeit von MRTs im longitudinalen Setting leider Umstellungen der Immuntherapie aufgrund von methodischen Artefakten vorgenommen werden, nicht aber bei „echter“ Krankheitsaktivität. Hinzu kommen Therapiewechsel, die durch minimale radiographische Krankheitsaktivität getriggert werden (etwa nur eine neue T2-Läsion in einem Verlaufs-MRT unter Therapie), welche nach bisherigen Daten nicht als Prädiktor eines weiteren ungünstigen Krankheitsverlaufs gilt.

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.12.2020

## Indikation gemäß Beratungsantrag

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

## **Der pU differenziert die Patientenpopulationen hinsichtlich folgender Charakteristika: therapie-naiv, vorbehandelt, Krankheits schwere (aktiv, hochaktiv). Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika eine andere Vergleichstherapie?**

Bei therapie-naiven Patienten würden gemäß Empfehlung A25 der aktuellen Konsultationsfassung der LL in der Regel zunächst Präparate der Wirksamkeitskategorie 1 (und hier insbesondere Beta-Interferone und Glatirameramide wegen der guten Langzeitsicherheit) zum Einsatz kommen. Somit können diese Präparate als Vergleichstherapie dienen, bevorzugt die schon lange zugelassenen Beta-Interferone und Glatirameracetat/Glatirameramide. Bei vorbehandelten Patienten, die in der Regel als Ersttherapie Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 erhalten, wird bei weiterer Krankheitsaktivität eine Umstellung auf Präparate der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 vorgenommen, weshalb diese dann in dieser Patientengruppe als Vergleichstherapie fungieren könnten. Hochaktive Patienten würden entweder bereits zu Beginn mit einem Präparat der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 behandelt, das gleiche gilt für das Eskalationsszenario (vorbehandelt mit Präparaten der Wirksamkeitskategorie 1, jedoch weitere Krankheitsaktivität). Entsprechend würden sich hieraus Möglichkeiten für die Vergleichstherapie ableiten lassen.

## Literatur (1)

1. Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DNG) e. V.: S2k-Leitlinie "Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen": [https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902\\_MS-LL\\_Hauptteil\\_Konsultationsfassung\\_KKNMS\\_202008\\_final.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-LL_Hauptteil_Konsultationsfassung_KKNMS_202008_final.pdf) (letzter Zugriff: 1. Dezember 2020). AWMF-Register Nr. 030-050. **Konsultationsfassung** vom 18. August 2020.