



IQWiG-Berichte – Nr. 915

Siponimod (multiple Sklerose) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-10
Version: 1.0
Stand: 13.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Siponimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-10

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Henze, Lappersdorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Katharina Biester
- Reza Fathollah-Nejad
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdiger
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Siponimod, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT01665144

Keywords: Siponimod, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT01665144

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.4 Fragestellung 2: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe	11
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	25
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	28
2.4.2.3 Ergebnisse	30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	38
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	41
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	42
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	43
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	43
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	43
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	43
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	47
3.2.1	Behandlungsdauer	48
3.2.2	Verbrauch	48
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile	49
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	50
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	52
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
5	Literatur	56
Anhang A	– Übersicht zu Folgetherapien (Gesamtpopulation).....	59
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven	60
Anhang C	– Subgruppenanalyse des pU zum Erhalt vorangegangener den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapien zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe	62
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod	3
Tabelle 3: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe).....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	19
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe).....	23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	23
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe).....	27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	29
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	31
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	32
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	33
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Siponimod + BSC vs. BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	40
Tabelle 17: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 18: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	51
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	53

Tabelle 21: Angaben zu den Krankheitsverlauf modifizierenden Folgetherapien – RCT,
direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Gesamtpopulation)..... 59

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie EXPAND (Abbildung aus dem Studienbericht, adaptiert) ..	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub (EDSS-basiert; ergänzend dargestellt) aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	61
Abbildung 4: Subgruppenanalyse des pU zum Erhalt vorangegangener den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapien zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BSC	Best supportive Care
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions
FS	funktionelles System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
9-HPT	9-Hole Peg Test
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCVA	Low Contrast Visual Acuity
M2Q	mindestens 2 Quartale
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in MS
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale-29
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Scale-12
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	schubförmig remittierende multiple Sklerose

Abkürzung	Bedeutung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	sekundär progrediente multiple Sklerose
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Siponimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dokuments verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Siponimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Siponimod.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität		
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose		

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen, wobei grundsätzlich längere Beobachtungszeiten gerade bei Studien zu multipler Sklerose (MS), die primär die Behinderungsprogression untersuchen, empfehlenswert sind. Die angesetzte Mindestdauer von 12 Monaten entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben liegen keine Daten vor, da keine relevante Studie identifiziert wurde. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe

In die Nutzenbewertung wird zu Fragestellung 2 die Studie EXPAND eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie EXPAND ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Studie. Die Studie gliedert sich in eine randomisierte Studienphase und eine optionale Extensionsphase. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die randomisierte Studienphase relevant.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von 3,0 bis einschließlich 6,5 eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1651 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Siponimod (N = 1105) oder Placebo (N = 546) randomisiert zugeteilt. Zusätzlich haben alle Patientinnen und Patienten supportive Therapien im Sinne von Best supportive Care (BSC) erhalten.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 29.04.2016 war die randomisierte Studienphase beendet. Das Ende der randomisierten Studienphase sollte ca. 3 Jahre nachdem die 1. Patientin bzw. der 1. Patient randomisiert wurde erfolgen, wodurch es zu patienten-individuell unterschiedlichen Beobachtungszeiten kommt. Die vorliegenden Beobachtungszeiten werden als hinreichend angesehen, um die für die vorliegende Nutzenbewertung angesetzte Mindeststudiendauer von 12 Monaten zu erfüllen, da 87 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation über mindestens 1 Jahr beobachtet wurden.

Primärer Endpunkt der Studie war die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (erhoben anhand der EDSS), sekundäre Endpunkte umfassen u. a. die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, Krankheitsschübe und die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs).

Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, hatten die Möglichkeit, die verblindete Behandlung mit der Studienmedikation fortzuführen, oder diese abzubrechen und sich für eine Therapie mit Siponimod

oder einer anderen MS-Therapie zu entscheiden. Des Weiteren konnten die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die randomisierte Studienphase optional an einer Extensionsphase teilnehmen, bei der alle Patientinnen und Patienten unverblindet Siponimod erhalten.

Für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Gemäß der Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Siponimod die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Bedingt durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhaltet Fragestellung 2 nur solche Patientinnen und Patienten, die keine aufgesetzten Schübe haben.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie EXPAND wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon, ob sie eine Krankheitsaktivität aufweisen oder nicht, eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation herangezogen, auf die folgende Kriterien zutreffen:

- kein klinischer Schub in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, aber
- Aktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie [MRT]) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium[Gd]-)anreichernden Läsionen.

Damit umfasst die relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2 128 (11,6 %) Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC-Arm und 61 (11,2 %) Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm der Gesamtpopulation der Studie EXPAND.

Ca. 3 Viertel dieser insgesamt 189 Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten. Da diese krankheitsmodifizierende MS-Therapie während der Studie nicht erlaubt war, könnten Krankheitsschübe im Studienverlauf solche Schübe sein, welche durch die vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Dies wird bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bis auf den Endpunkt Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte, zu denen verwertbare Ergebnisse vorliegen, als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation ist ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch aufgrund der geringen Ereignisanteile (in beiden Behandlungsarmen verstarb jeweils 1 Person) auszuschließen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zum Vorteil von Siponimod + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung über die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod + BSC. Daraus lässt sich insgesamt ein Effekt zugunsten von Siponimod + BSC ableiten.

Es haben aber ca. 3 Viertel der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten und es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn diese Therapie abgesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Insgesamt sind daher die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]), Sehvermögen (Low Contrast Visual Acuity [LCVA]), Gehfähigkeit (Multiple Sclerosis Walking Scale-12 [MSWS-12]), physische Funktion (Multiple Sclerosis Impact Scale-29 [MSIS-29]) und psychische Funktion (MSIS-29)

Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kognitive Funktion (erhoben anhand des Symbol Digit Modalities Test [SDMT], sowie Brief Visuospatial Memory Test – Revised [BVMT-R]) und Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions [EQ-5D])

Für diese Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da der pU nach Feststellung eines Programmierfehlers die korrigierten Auswertungen nicht vorlegt. Für diese Endpunkte ergibt sich daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, Bradykardie

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht den gesamten Erhebungszeitraum, sondern nur den Zeitraum der verblindeten Behandlung umfassen. Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber IFN- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Siponimod ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe

Für bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Vorteil von Siponimod gegenüber BSC. Auswertungen zum Schweregrad der Schübe wurden vom pU nicht vorgelegt. Da sich bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression und zur Schwere der Behinderung kein Vorteil oder Nachteil von Siponimod gegenüber BSC zeigt, kann nicht per se davon ausgegangen werden, dass es sich in der überwiegenden Zahl um schwere Schübe handelt. Zudem deuten

Subgruppenanalysen zum Merkmal „vorherige, den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie“ darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar, da sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen und damit inhaltlich unvollständig sind. Daten zu weiteren zentralen Endpunkten, wie gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Fatigue liegen ebenfalls nicht vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe aus den vorgelegten Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Siponimod.

Tabelle 3: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität			
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Siponimod.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität		
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben (vom pU als Subpopulation A bezeichnet)
- Fragestellung 2: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe (vom pU als Subpopulation B bezeichnet)

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen, wobei grundsätzlich längere Beobachtungszeiten gerade bei Studien zu multipler Sklerose (MS), die primär die Behinderungsprogression untersuchen, empfehlenswert sind [2,3].

Die angesetzte Mindestdauer von 12 Monaten entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Siponimod (Stand zum 01.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Siponimod (letzte Suche am 18.11.2019)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Siponimod (letzte Suche am 25.11.2019)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Siponimod (Stand zum 25.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Siponimod (letzte Suche am 13.02.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie zu dieser Fragestellung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber IFN- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Siponimod ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Fragestellung 2: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Siponimod (Stand zum 01.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Siponimod (letzte Suche am 18.11.2019)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Siponimod (letzte Suche am 25.11.2019)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Siponimod (Stand zum 25.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Siponimod (letzte Suche am 13.02.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CBAF312A2304 (EXPAND ^d)	ja	ja	nein	ja [4-7]	ja [8-11]	ja [12]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EXPAND	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ^b (18–60 Jahre) mit SPMS ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ EDSS 3,0–6,5 ▪ dokumentierte Progression im EDSS^d in den letzten 2 Jahren ▪ kein Schub oder Kortikosteroidbehandlung 3 Monate vor Randomisierung 	Siponimod + BSC (N = 1105) Placebo + BSC (N = 546) Davon relevante Teilpopulation ^e : Siponimod + BSC (n = 128) Placebo + BSC (n = 61)	Screening: ≤ 45 Tage Behandlung: bis zur Behinderungsprogression (EDSS) ^f , Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende Beobachtung: bis Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende ^g	294 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, China, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2012–04/2016 ^h	primär: Behinderungsprogression (EDSS) sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehrsseitige Tabelle)

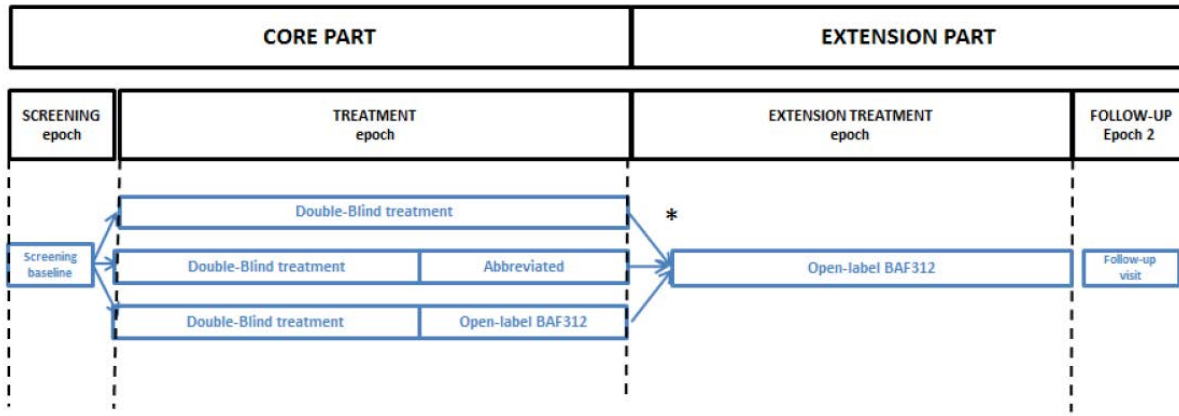
Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Zum Zeitpunkt des Screenings wurde von jeder Patientin bzw. Patienten der CYP2C9-Genotyp bestimmt. Patientinnen und Patienten, die einen CYP2C9*3*3-Genotyp aufweisen, konnten nicht an der Studie teilnehmen.</p> <p>c. Definiert anhand einer ≥ 6-monatigen Behinderungsprogression in Abwesenheit oder unabhängig von Krankheitsschüben. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten in ihrer Krankheitsgeschichte eine vorangegangene Diagnose einer RRMS entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [13] aufweisen.</p> <p>d. ≥ 1 Punkt bei EDSS $< 6,0$ zu Studienbeginn, $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS $\geq 6,0$ zu Studienbeginn; lag keine Dokumentation zur Progression im EDSS vor, sollte die Behinderungsprogression retrospektiv erfasst und durch ein zentrales Reviewkomitee bewertet werden.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten ohne Schübe in den letzten 2 Jahren, aber mit ≥ 1 Gd-anreichernden Läsion zu Studienbeginn</p> <p>f. Im Verlauf der Studie hatten Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die Möglichkeit die verblindete Behandlung fortzuführen, oder diese abbrechen und bei fortbestehender Verblindung über die bereits erhaltene Medikation mit einer unverblindeten Siponimod-Behandlung oder einer anderen MS-Therapie zu beginnen. Patientinnen und Patienten, die sich für eine andere MS-Therapie entscheiden, sollten mit einem verkürzten Visitschema fortfahren, wobei folgende Untersuchungen nicht mehr durchgeführt wurden: EKG, ophthalmologische Untersuchung, Lungenfunktionstests, dermatologische Untersuchung, HRCT, Probennahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik.</p> <p>g. Die Beobachtung erfolgte unabhängig vom Erhalt der verblindeten Studienmedikation, dem Beginn der unverblindeten Siponimod-Behandlung oder einer anderen MS-Therapie bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Kernphase). Das Ende der randomisierten Studienphase war definiert als Zeitpunkt von ca. 3 Jahren nach Randomisierung der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten, da angenommen wurde, dass zu diesem Zeitpunkt ≥ 374 Patientinnen und Patienten eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression aufweisen und mehr als 95 % der Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr an der Studie teilgenommen haben. Optional konnten die Patientinnen und Patienten im Anschluss an einer Extensionsphase teilnehmen, bei der alle Patientinnen und Patienten unverblindet Siponimod erhalten.</p> <p>h. Angaben beziehen sich auf die randomisierte Studienphase (Kernphase).</p> <p>BSC: Best supportive Care; CYP2C9: Cytochrom P450 2C9; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EKG: Elektrokardiogramm; Gd: Gadolinium; HRCT: hochauflösende Computertomografie; MS: multiple Sklerose; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Intervention	Vergleich
EXPAND	<p>Siponimod, oral, 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale Titrationsphase: 0,25 mg bis 2 mg über 6 Tage zu Beginn der Behandlung ▪ Erhaltungsdosis: 2 mg^a 	<p>Placebo für Siponimod, oral, 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale Titrationsphase über 6 Tage zu Beginn der Behandlung
<p>▪ einmalige Dosisreduktion auf 1 mg/ Tag, sowie Unterbrechung der Behandlung bei anhaltender Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl im Blut^b</p>		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fingolimod innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung oder über einen Zeitraum > 6 Monate ▪ Immunglobuline i. v. oder Dimethylfumarat innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung ▪ Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung ▪ Natalizumab oder Immunsuppressiva / Chemotherapeutika innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▪ Cyclophosphamid innerhalb von 1 Jahr vor Randomisierung ▪ Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab oder Cladribin innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung ▪ Mitoxantron innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, oder bei Nachweis einer Kardiotoxizität infolge einer Mitoxantron-Gabe oder bei einer kumulierten Mitoxantron-Gabe $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ ▪ Teriflunomid innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (außer die Plasmakonzentration ist 0 oder ohne biologische Relevanz) oder innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung bei erfolgreich durchgeführter beschleunigter Elimination entsprechend der Fachinformation ▪ Alemtuzumab 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. Kortikosteroide (Methylprednisolon 3-5 Tage bis zu 1000 mg/Tag) zur Behandlung eines Krankheitsschubs ▪ Therapien zur Symptomkontrolle ▪ Fampridin bei bestehender stabiler Dosierung vor Studienbeginn 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva / Chemotherapeutika ▪ Immunmodulierende monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab und Alemtuzumab) ▪ andere immunmodulatorische oder den Krankheitsverlauf modifizierende MS Therapeutika ▪ Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe bis zu 1 Woche nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation ▪ starke CYP2C9-Induktoren ab 4 Wochen vor der Initialdosis der Studienbehandlung 		
<p>a. Die Fachinformation sieht für Patientinnen und Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp eine Erhaltungsdosis von 1 mg vor. Dies war in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p>b. Bei bestätigter Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl $< 0,2 \times 10^9/l$ im Blut wurde die Dosis auf 1 mg reduziert; bei anhaltender Reduktion wurde die Behandlung unterbrochen; ab einem Wert von $0,6 \times 10^9/l$ konnte eine erneute Gabe der reduzierten Dosis erwogen werden, wobei bei Unterbrechungen ≥ 4 Tage eine erneute Titration erfolgen sollte.</p>		
<p>BSC: Best supportive Care; CYP2C9: Cytochrom P450 2C9; i. v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Beschreibung des Studiendesigns

Die Studie EXPAND ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie, welche sich in eine randomisierte Studienphase und eine optionale Extensionsphase gliedert (siehe Abbildung 1).



Protokollgemäß konnten Patientinnen und Patienten mit einer Behinderungsprogression im Studienverlauf, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die verblindete Behandlung fortführen, oder diese abbrechen und eine Therapie mit Siponimod (in der Abbildung als „BAF123“ bezeichnet) oder eine andere MS-Therapie beginnen (in der Abbildung als „abbreviated“ bezeichnet, da hierbei die Visiten um einzelne Untersuchungen verkürzt wurden).

Abbildung 1: Design der Studie EXPAND (Abbildung aus dem Studienbericht, adaptiert)

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von 3,0 bis einschließlich 6,5 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten in ihrer Krankheitsgeschichte eine vorangegangene Diagnose einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [13] aufweisen. Das Vorliegen einer SPMS war definiert anhand einer Behinderungsprogression über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten in Abwesenheit oder unabhängig von Krankheitsschüben. Des Weiteren musste eine dokumentierte Progression im EDSS über einen Zeitraum von 2 Jahren vor Studienbeginn vorliegen (≥ 1 Punkt bei $EDSS < 6,0$ zu Studienbeginn, $\geq 0,5$ Punkte bei $EDSS \geq 6,0$ zu Studienbeginn) und die Patientinnen und Patienten durften keinen Schub oder keine Kortikosteroidbehandlung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung gehabt haben. Zum Zeitpunkt des Screenings wurde von jeder Patientin bzw. jedem Patienten der Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)-Genotyp bestimmt. Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [14] konnten Patientinnen und Patienten, die einen CYP2C9*3*3-Genotyp aufweisen, wodurch es zu einer verlangsamten Metabolisierung von Siponimod kommt, nicht an der Studie teilnehmen.

Insgesamt wurden 1651 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Siponimod (N = 1105) oder Placebo (N = 546) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern. Die

Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema behandelt. Abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation [14], die für Patientinnen und Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp eine Erhaltungsdosis von 1 mg 1-mal täglich empfiehlt, haben auch diese Patientinnen und Patienten in der Studie 2 mg Siponimod 1-mal täglich erhalten. Gemäß den Angaben in Modul 4 A trifft dies auf ca. 14 % der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation zu (zur Definition dieser Teilpopulation siehe unten den Abschnitt zu der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation). Angaben dazu, wie hoch die Anteile in den beiden Behandlungsarmen jeweils sind, macht der pU jedoch nicht. Zusätzlich zu der Studienmedikation haben alle Patientinnen und Patienten supportive Therapien im Sinne von Best supportive Care (BSC) erhalten (siehe dazu unten den Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Primärer Endpunkt der Studie ist die über einen Zeitraum von 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, definiert als ein über diesen Zeitraum anhaltender Anstieg des EDSS-Werts um ≥ 1 Punkt bei einem EDSS-Ausgangswert von 3,0 bis 5,0 oder um $\geq 0,5$ Punkte bei einem EDSS-Ausgangswert von 5,5 bis 6,5. Sekundäre Endpunkte umfassen u. a. die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, Krankheitsschübe und die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs). Gemäß Studienprotokoll sollten Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression im Verlauf der Studie, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die Möglichkeit erhalten die verblindete Behandlung fortzuführen, oder diese abubrechen und bei fortbestehender Verblindung über die bereits erhaltene Medikation eine Therapie mit Siponimod (in Abbildung 1 als „BAF123“ bezeichnet) oder eine andere MS-Therapie zu beginnen. Patientinnen und Patienten, die sich für eine andere MS-Therapie entscheiden, sollten unter einem verkürzten Visitschema weiter an der Studie teilnehmen (in Abbildung 1 als „abbreviated“ bezeichnet), in dem einzelne Untersuchungen, wie z. B. Elektrokardiogramm (EKG) und Lungenfunktionstest nicht mehr durchgeführt wurden. Patientinnen und Patienten mit mehr als 2 bestätigten Schüben oder 1 bestätigtem schweren Schub sollten über Behandlungsmöglichkeiten für schubförmige Verlaufsformen informiert werden und mussten einer weiteren Teilnahme erneut zustimmen. Als Bestätigung wird hierbei ein Anstieg im EDSS-Wert um $\geq 0,5$ Punkte oder Veränderung um 1 Punkt auf 2 verschiedenen funktionellen Systemen (FS) oder um 2 Punkte auf 1 FS (außer Darm / Blase oder zerebrales FS) gewertet. Als schwer wird ein Schub eingestuft, wenn er die Kriterien für einen moderaten Schub übersteigt. Die Kriterien für eine Einstufung als moderat lauten wie folgt: Anstieg im EDSS-Wert um 1 bis 2 Punkte oder Veränderung um 2 Punkte in 1 bis 2 FS oder Veränderung um 1 Punkt in ≥ 4 FS.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 29.04.2016 war die randomisierte Studienphase beendet. Das Ende der randomisierten Studienphase sollte ca. 3 Jahre nachdem die 1. Patientin bzw. der 1. Patient randomisiert wurde erfolgen. Somit ergeben sich patientenindividuelle Beobachtungsdauern, wobei aber für den Großteil der Patientinnen und Patienten das Studienende mehr als 1 Jahr nach Randomisierung erfolgte (siehe unten den

Abschnitt zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer). Im Anschluss an die randomisierte Studienphase konnten die Patientinnen und Patienten optional an einer Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten unverblindet Siponimod erhalten (siehe Abbildung 1). Die Nutzenbewertung basiert ausschließlich auf Daten der randomisierten Studienphase. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

In die Studie EXPAND wurden Patientinnen und Patienten mit SPMS unabhängig davon, ob sie eine Krankheitsaktivität aufweisen, eingeschlossen. Gemäß der Fachinformation [14] umfasst das Anwendungsgebiet von Siponimod allerdings nur die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird zur Krankheitsaktivität erläutert, dass die für die Entzündungsaktivität bei SPMS charakteristischen Merkmale Schübe- oder bildgebungsbezogen sein können (d. h. Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen oder aktive [neue oder sich neu vergrößernde] T2-Läsionen). Bezogen darauf umfasst Fragestellung 2 jedoch nur solche Patientinnen und Patienten, die keine aufgesetzten Schübe haben.

Um aus der Studie EXPAND die relevante Teilpopulation (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) zu selektieren, definiert der pU entsprechend folgende Selektionskriterien:

- kein klinischer Schub in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, aber
- Aktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie [MRT]) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium[Gd]-)anreichernden Läsionen.

Der pU gibt an, T2-Veränderungen bei der Selektion der relevanten Teilpopulation nicht berücksichtigen zu können, da hierzu bereits zu Studienbeginn ein mindestens 1 Jahr zurückliegendes, gemäß Studienkriterien standardisiertes Referenz-MRT hätte vorliegen müssen. Dies lag aber nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation als angemessen angesehen. Die Krankheitsaktivität zu Beginn der Studie war abgebildet durch das Vorliegen von Schüben in den letzten 2 Jahren, sowie das Vorhandensein Gd-anreichernder T1-Läsionen zu Studienbeginn. Beide Merkmale waren im statistischen Analyseplan als Subgruppenanalysen prädefiniert. Zum Merkmal Krankheitsschübe ist zu berücksichtigen, dass die Einschätzung zu den aufgesetzten Schüben retrospektiv erfolgt und auch Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe im weiteren Verlauf noch Schübe haben können. Entsprechend der Fragestellung 2 berücksichtigt der pU nur solche Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS, die keine Schübe, aber Gd-anreichernde T1-Läsionen aufweisen. Dies umfasst von der Gesamtpopulation der Studie EXPAND 128 (11,6 %) Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC-Arm und 61 (11,2 %) Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm.

Ca. 3 Viertel dieser insgesamt 189 Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten (siehe hierzu unten die Beschreibung der Patientencharakteristika). Da diese krankheitsmodifizierende MS-Therapie während der Studie nicht erlaubt war, könnten Krankheitsschübe im Studienverlauf solche Schübe sein, welche durch die vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Dies wird bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Fragestellung 2 (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Im Studienprotokoll der Studie EXPAND finden sich zwar keine konkreten Vorgaben zur Anwendung von supportiven Therapien, es sollten jedoch alle begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien, inklusive Physiotherapie und Bluttransfusionen, aufgezeichnet werden. Für die Gesamtpopulation geht aus der Dokumentation dieser Therapien im Studienbericht hervor, dass eine Versorgung mit supportiven Therapien erfolgte und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war. Separate Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor. Die in der Studie EXPAND verabreichten supportiven Therapien werden als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Siponimod + BSC N^a = 127	Placebo + BSC N^a = 61
EXPAND		
Alter [Jahre], MW (SD)	47 (7)	48 (9)
Altersgruppen, n (%)		
18–30	3 (2)	2 (3)
31–40	15 (12)	11 (18)
41–55	95 (75)	33 (54)
> 55	14 (11)	15 (25)
Geschlecht [w / m], %	60 / 40	61 / 39
Abstammung, n (%)		
weiß	126 (99)	57 (93)
andere ^b	1 (1)	4 (7)
Region, n(%)		
Europa	106 (83 ^c)	52 (85 ^c)
andere	21 (17 ^c)	9 (15 ^c)
EDSS zu Studienbeginn, n (%)		
< 3,0	1 (1)	0 (0)
3,0–4,5	29 (23)	16 (26)
5,0–5,5	15 (12)	9 (15)
6,0–6,5	82 (65)	36 (59)
> 6,5	0 (0)	0 (0)
Gd-anreichernde T1-Läsionen		
MW (SD)	3,0 (3,2)	3,1 (8,4)
Median [Min; Max]	2,0 [1; 18]	1,0 [1; 65]
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)		
0	127 (100)	61 (100)
≥ 1	0 (0)	0 (0)
Zeit zwischen den 1. Symptomen und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	17,1 (7,5)	15,8 (7,9)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	13,2 (6,8)	12,0 (6,7)
Zeit zwischen Konversion zur SPMS und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,4 (3,8)	4,0 (3,0)
Vorbehandlung mit einer krankheitsverlaufsmodifizierenden MS-Therapie, n (%)		
ja	107 (84 ^c)	44 (72 ^c)
nein	20 (16 ^c)	17 (28 ^c)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Siponimod + BSC N ^a = 127	Placebo + BSC N ^a = 61
Therapieabbruch (verblindete Behandlung), n (%)	45 (35)	25 (41)
Weiterbehandlung nach Abbruch der verblindeten Behandlung		
unverblindet mit Siponimod behandelt	14 (11)	9 (15)
unter verkürztem Visitenchema weiter teilgenommen (mit oder ohne anderer MS-Therapie) ^d	k. A. ^e	k. A. ^e
vollständiger Abbruch der Behandlungsphase	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%)	24 (19)	16 (26)
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung, umfasst die folgenden Kategorien: asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere und unbekannt</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. folgende Untersuchungen wurden nicht durchgeführt: EKG, ophthalmologische Untersuchung, Lungenfunktionstests, dermatologische Untersuchung, HRCT, Probennahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik.</p> <p>e. Diskrepante Angaben in Modul 4 A des Dossiers und den Studienunterlagen; es bleibt unklar, ob sich die Angabe zur relevanten Teilpopulation in Modul 4 A auf alle Patientinnen und Patienten bezieht, die unter dem verkürzten Visitenchema weiter an der Studie teilgenommen haben. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass sich die entsprechende Angabe für die Gesamtpopulation in Modul 4 A nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, die die Studie auch abgeschlossen haben. Demnach haben insgesamt 135 (12,2 %) bzw. 57 (10,4 %) Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm unter dem verkürzten Visitenchema weiter an der Studie teilgenommen von denen jeweils n = 64 bzw. n = 25 die Studie abgeschlossen und n = 71 bzw. n = 32 die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Für die relevante Teilpopulation ist unklar, ob sich die Angaben in Modul 4 A (N = 7 [5,5 %] im Siponimod + BSC-Arm bzw. N = 2 [3,3 %] im Placebo + BSC-Arm) auf alle Patientinnen und Patienten beziehen, die nach Abbruch der verblindeten Behandlung unter dem verkürzten Visitenchema weiter an der Studie teilgenommen haben, oder ob analog zur Gesamtpopulation nur um die Teilmenge derer die die Studie auch abgeschlossen haben.</p> <p>f. Diskrepante Angaben in Modul 4 A des Dossiers und den Studienunterlagen. Für die Gesamtpopulation ist dem Studienbericht zu entnehmen, dass abweichend von den Angaben in Modul 4 A 112 (10,1 %) bzw. 73 (13,4 %) der Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm mit Abbruch der verblindeten Behandlung auch die Studie abgebrochen haben. In Modul 4 A hingegen finden sich folgende Angaben: 188 [17,0 %] bzw. 105 [19,2 %] der Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm. Für die relevante Teilpopulation ist unklar worauf sich die Angaben in Modul 4 A (24 [18,8 %] bzw. 14 [23,0 %] Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm) beziehen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EKG: Elektrokardiogramm; Gd: Gadolinium; HRCT: hochauflösende Computertomografie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel sind die Patientinnen und Patienten 47 bzw. 48 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und der Großteil wies einen EDSS-Wert von 6,0 bis 6,5 zu Studienbeginn auf. Patientinnen und Patienten mit einem höheren EDSS-Wert oder einem Alter über 60 Jahren konnten allerdings nicht an der Studie teilnehmen. Entsprechend den Selektionskriterien zur Bildung der relevanten Teilpopulation hatte keiner der Patientinnen und Patienten einen Schub in den letzten 2 Jahren vor Studienbeginn, dafür aber alle mindestens 1 Gd-anreichernde T1-Läsion.

Im Siponimod + BSC-Arm haben 84 % und im Placebo + BSC-Arm 72 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten. Eine Auflistung der erhaltenen Therapien liegt für die relevante Teilpopulation nicht vor. Darüber hinaus ist unklar, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn die den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie abgebrochen wurde.

Wie bereits im Abschnitt zum Studiendesign beschrieben, sollten Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression im Studienverlauf, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die Möglichkeit erhalten die verblindete, randomisiert zugeteilte Behandlung fortzuführen, oder sich für eine Behandlung mit Siponimod oder einer anderen MS-Therapie (diese unter einem verkürzten Visitschema) zu entscheiden. Insgesamt haben 35 % bzw. 41 % der Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm der relevanten Teilpopulation die verblindete Behandlung vorzeitig abgebrochen. 11 % bzw. 15 % sind daraufhin unverblindet mit Siponimod behandelt worden. Der Anteil derer die nach Abbruch der verblindeten Behandlung unter dem verkürzten Visitschema weiter an der Studie teilgenommen haben, mit oder ohne einer anderen MS-Therapie, oder die Studie ganz abgebrochen haben, ist aufgrund von diskrepanten Angaben zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen unklar (siehe Angaben zum Therapieabbruch in Tabelle 8). Eine Auflistung über krankheitsverlaufsmoifizierende Folgetherapien, die Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Studienmedikation erhalten haben, findet sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Diese Angaben beziehen sich allerdings auf die Gesamtpopulation, da für die relevante Teilpopulation keine Angaben vorliegen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie insgesamt abgebrochen haben, lag im Siponimod + BSC-Arm bei 19 % verglichen zu 26 % im Placebo + BSC-Arm.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

In der Studie EXPAND war das Ende der randomisierten Studienphase nicht auf eine festgesetzte Beobachtungsdauer ausgerichtet, wodurch sich patientenindividuell unterschiedliche Beobachtungszeiten ergeben.

Ursprünglich sollte die randomisierte Studienphase beendet werden, wenn 374 Patientinnen und Patienten eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression aufweisen. Schätzungsweise sollte zu diesem Zeitpunkt der Großteil der Patientinnen und Patienten über

mindestens 24 Monate behandelt worden sein. Da jedoch die Ereignisse schneller als erwartet eintraten und der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie zu Anfang langsamer als erwartet verlief, wurde angenommen, dass zum ursprünglich geplanten Ende der Studienphase nur ein kleiner Teil an Patientinnen und Patienten bereits für mindestens 24 Monate behandelt worden wäre. Daher wurde das Ende der randomisierten Studienphase mittels Protokolländerung angepasst und definiert als Zeitpunkt von ca. 3 Jahren nach Randomisierung der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten. Es wurde angenommen, dass zu diesem Zeitpunkt ≥ 374 Patientinnen und Patienten eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression aufweisen und mehr als 95 % der Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr an der Studie teilgenommen haben würden.

Alle Endpunkte der Studie, sowohl zum Nutzen als auch zum Schaden, sollten unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient die verblindete Studienmedikation erhält, oder nach Abbruch auf eine andere MS-Therapie oder Siponimod-Behandlung wechselte, bis zum Ende der randomisierten Studienphase beobachtet werden.

Tabelle 9 zeigt die mittlere / mediane Beobachtungszeit der Patientinnen und Patienten. Demnach wurden die Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation im Median 1,8 und 1,7 Jahre beobachtet. Der Anteil derer, die mehr als 1 Jahr beobachtet wurden, liegt bei 87 %. Für diesen Anteil ist die für die vorliegende Nutzenbewertung definierte Mindeststudiendauer von 12 Monaten erfüllt. Weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation wurden mindestens 2 Jahre beobachtet. Langzeitdaten liegen entsprechend nicht vor.

Angaben zur Behandlungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Siponimod + BSC N = 127	Placebo + BSC N = 61
EXPAND		
Beobachtungsdauer [Jahre]		
Median [Min; Max]	1,8 [0,0; 3,0] ^a	1,7 [0,1; 3,0] ^a
MW (SD)	1,8 (0,7) ^a	1,7 (0,7) ^a
Anteil ≥ 1 Jahr in Studie, n (%)	111 (87)	53 (87)
Anteil < 1 Jahr in Studie, n (%)	16 (13)	8 (13)
Anteil ≥ 2 Jahre in Studie, n (%)	54 (43)	22 (36)
Anteil < 2 Jahre in Studie, n (%)	73 (58)	39 (64)
Behandlungsdauer [Jahre]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
MW (SD)	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung (Tage in Jahre)		
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EXPAND	ja	ja	ja	unklar ^a	ja	nein ^b	niedrig
a. Behandelnde und endpunkterhebende Personen hatten potenziell Kenntnis über die Gruppenzuteilung der Patientinnen und Patienten							
b. 14,8 % der Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm haben nach Abbruch der verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation zu Siponimod gewechselt.							
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Den Studienunterlagen sowie dem European public Assessment Report (EPAR [15]) ist zu entnehmen, dass aufgrund der unzulässigen Erteilung von Zugriffsrechten auf verschiedene der

vorhandenen Datenbanken ein Teil des Studienpersonals – insbesondere der Person, die die Beurteilung der Behinderungsprogression anhand der EDSS durchführte – potenziell Kenntnis über die Gruppenzuteilung der Patientinnen und Patienten hatte. Gemäß dem EPAR ist bei 213 (12,9 %) Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie EXPAND eine vollständige Verblindung der behandelnden und endpunkterhebenden Personen möglicherweise nicht gewährleistet. Laut EPAR zeigen Auswertungen in dieser Subpopulation mit 213 Patientinnen und Patienten eine deutlich stärkere Effektschätzung für den primären Endpunkt der Studie (Zeit bis Behinderungsprogression, bestätigt über einen Zeitraum von 3 Monaten) als in der Gesamtpopulation.

Es liegen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation ist, bei denen die behandelnden und/oder endpunkterhebenden Personen Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatten. Gemäß Studienbericht ist der Großteil der Patientinnen und Patienten, die von dieser potenziellen Entblindung betroffen sind, in der Auflistung der Protokollabweichungen unter der Kategorie „andere GCP-Abweichung“ verortet. Hierzu finden sich zwar Angaben in Modul 4 A, diese beruhen jedoch auf nicht korrigierten Zahlen. Laut Amendment 1 (19.07.2018) zum Studienbericht wurde nämlich die Anzahl derer, die unter diese Kategorie der Protokollabweichung fallen, nach oben korrigiert. Der pU adressiert diesen Umstand in Modul 4 A jedoch nicht. Dem Dossier sind die korrigierten Zahlen nicht zu entnehmen.

Bei Endpunkten, die von den behandelnden Personen und insbesondere von den EDSS-beurteilenden Personen erhoben wurden, wird der Aspekt der potenziell fehlenden Verblindung in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Das weicht vom Vorgehen des pU ab, der den potenziell verzerrenden Aspekt durch die potenzielle Entblindung bei der Endpunkterhebung nicht adressiert.

Des Weiteren hatten Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression im Studienverlauf, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, die Möglichkeit, die verblindete Behandlung mit der Studienmedikation abzubrechen und mit Siponimod weiterbehandelt zu werden. Insgesamt haben ca. 15 % der Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm der relevanten Teilpopulation zur Behandlung mit Siponimod gewechselt. Der Wechsel von der Kontroll- zur Prüflintervention kann sich allerdings potenziell verzerrend auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung auswirken. Daher wird dieser Aspekt bei Endpunkten, wo sich der Behandlungswechsel auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte, bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EXPAND dennoch als niedrig eingestuft. Im Ergebnis entspricht dies der Einschätzung des pU, der die oben genannten Aspekte zu potenziell fehlender Verblindung und Behandlungswechsel von der Kontroll- zur Prüflintervention jedoch nicht benennt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Studienpopulation sowie die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation, vom pU Subpopulation B genannt, in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose und in der Vorbehandlung weitestgehend strukturgleich zur Population mit SPMS bzw. SPMS mit aktiver Erkrankung in Deutschland. Hierzu verweist der pU auf eine Auswertung anhand des deutschen MS-Registers [16]. Dem pU zufolge sind die Studienergebnisse sowie insbesondere die Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation, vom pU Subpopulation B genannt, somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 6 Monaten)
 - Schweregrad der Behinderung (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC])
 - bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)
 - Fatigue
 - kognitive Funktion (erhoben anhand des Symbol Digit Modalities Test [SDMT] und des Brief Visuospatial Memory Test – Revised [BVRT-R])
 - Sehvermögen (erhoben anhand Low Contrast Visual Acuity [LCVA])
 - Gehfähigkeit (erhoben anhand der Multiple Sclerosis Walking Scale-12 [MSWS-12])
 - physische Funktion (erhoben anhand der Multiple Sclerosis Impact Scale-29 [MSIS-29], Skalen zur physischen Funktion)
 - psychische Funktion (erhoben anhand der MSIS-29, Skalen zur psychischen Funktion)
 - Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen
 - Bradykardie
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die oben genannten kognitiven Testverfahren können unabhängig verwendet werden, sind aber auch Bestandteil gängiger Testbatterien zur Erhebung der kognitiven Fähigkeiten, wie beispielsweise der Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) und der Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS). In diesen Testbatterien kommen zusätzlich weitere Tests zum Einsatz, um weitere Kerndomänen der kognitiven Funktion abzudecken.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen heranzieht und Endpunkte zur Bildgebung (Läsionslast und Hirnvolumen) ergänzend darstellt.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Endpunkte																	
	Gesamtmortalität	Bestätigte Behinderungsprogression ^a (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)	Fatigue	Kognitive Funktion (SDMT)	Kognitive Funktion (BVMT-R)	Sehvermögen (LCVA)	Gefähigkeit (MSWS-12)	Physische Funktion (MSIS-29)	Psychische Funktion (MSIS-29)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen	Bradykardie	Weitere spezifische UEs
EXPAND	j	j	j	j	n ^b	n ^c	n ^c	j	j	j	j	n ^c	n ^b	n ^d	n ^d	n ^d	n ^d	n ^d
<p>a. Behinderungsprogression bestätigt über einen Zeitraum von 6 Monaten b. Endpunkt nicht erhoben c. keinen verwertbaren Auswertungen vorhanden, da berichtigte Auswertungen nach Behebung eines Programmierfehlers nicht vorliegen d. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden, da vorliegende Auswertungen nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen</p> <p>BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; j: ja; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29; MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																		

Für die Endpunkte kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT und BVMT-R), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), sowie den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Dies wird nachfolgend begründet.

Mit dem Amendment 1 (19.07.2018) zum Studienbericht wurde ein Programmierfehler bezüglich der Auswertungen des SDMT, BVMT-R und der EQ-5D VAS behoben. Im Dossier sind für die Gesamtpopulation die Ergebnisse der Auswertung anhand des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor der Berichtigung des Programmierfehlers dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des SDMT, BVMT-R und EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation ebenfalls auf den Auswertungen ohne Berichtigung beruhen. Der mögliche Einfluss der Berichtigung auf die dargestellten Ergebnisse der relevanten Teilpopulation bleibt unklar, sodass die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT und BVMT-R) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als nicht verwertbar eingeschätzt werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die genannten Endpunkte die Ergebnisse vor Behebung des Programmierfehlers anführt und sich zu diesem Programmierfehler in Modul 4 A nicht äußert.

In der Studie EXPAND sollten, ebenso wie Erhebungen zu anderen Endpunkten, auch die Endpunkte zu Nebenwirkungen bis zum Studienende erfasst werden, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient sich nach Abbruch der verblindeten Behandlung für eine Behandlung mit Siponimod oder einer anderen MS-Therapie entschied. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch zu allen Endpunkten zu UEs nur Auswertungen über den Zeitraum der verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vor. Somit lassen die vorliegenden Auswertungen zu UEs keine Aussage über den gesamten Erhebungszeitraum zu, es sei denn die Patientin oder der Patient hat mit Abbruch der verblindeten Behandlung auch die Studie selber abgebrochen (siehe Tabelle 8). Die vorliegenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind daher in der vorliegenden Situation nicht verwertbar.

Zu den Gesamtraten zu UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs führt der pU als weitere Operationalisierung Auswertungen unter Ausschluss von ihm als krankheitsspezifisch eingestufte Ereignisse an. Die Auswahl der vom pU als krankheitsspezifisch eingestuften Ereignisse, die er aus den jeweiligen Gesamtraten herausrechnet, erfolgte für das Dossier. Dabei rechnet er auch Ereignisse heraus, bei denen nicht unmittelbar ersichtlich ist, dass sie Symptome der Grunderkrankung darstellen (zum Beispiel: „Abdominalschmerz“ und „Schmerz“). Im Studienprotokoll der Studie EXPAND war bereits festgelegt, dass Schübe, sowie Behinderungsprogression regelhaft nicht als SUEs erfasst werden sollten, es sei denn sie waren ungewöhnlich schwer oder traten unerwartet auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Gesamtrate zu SUEs das Vorgehen in der Studie selber als ausreichend angemessen erachtet.

Zu den vom pU betrachteten spezifischen UEs geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, wie diese definiert waren oder ob sie a priori festgelegt waren.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie	Endpunkte																		
	Studienebene	Gesamtmortalität	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)	Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)	Fatigue	Kognitive Funktion (SDMT)	Kognitive Funktion (BVMT-R)	Schvermögen (LCVA)	Gefähigkeit (MSWS-12)	Physische Funktion (MSIS-29)	Psychische Funktion (MSIS-29)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen	Bradykardie	
EXPAND	N	N	H ^a	H ^{a, b, c}	H ^{a, b}	_d	_e	_e	H ^{a, b, c}	H ^b	H ^{b, f}	H ^{b, f}	_e	_d	_e	_e	_e	_e	
<p>a. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation, bei denen die endpunkterhebende Person potenziell Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatte</p> <p>b. 14,8 % der Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm haben nach Abbruch der verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation zu Siponimod gewechselt</p> <p>c. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %); bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung gingen, fehlte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn (Monat 12) ein hoher Anteil an Werten, der sich zudem bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung deutlich zwischen den Behandlungsgruppen unterschied</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. zwischen den Behandlungsgruppen deutlich verschiedener Anteil (> 10 Prozentpunkte) an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum 2. Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn (Monat 12)</p> <p>BSC: Best supportive Care; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; j: ja; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29; MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																			

Bis auf den Endpunkt Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte, zu denen verwertbare Ergebnisse vorliegen, als hoch eingestuft. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für alle Endpunkte mit verwertbaren Ergebnissen liegt bis auf den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression ein Grund für das hohe Verzerrungspotenzial mindestens im Behandlungswechsel von der Kontroll- zur Prüflintervention. Fast 15 % der Patientinnen und Patienten wechselten entsprechend nach der verblindeten Behandlung mit Placebo + BSC zu Siponimod. Weitere verzerrende Aspekte werden nachfolgend beschrieben.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert), Schweregrad der Behinderung (MSFC), bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) und Sehvermögen (LCVA) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unklarer Anteile an Patientinnen und Patienten, bei denen die endpunkterhebenden Personen potenziell Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatte, als hoch eingestuft. Details hierzu sind in Abschnitt 2.4.1.2 zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial beschrieben. Des Weiteren trägt bei den beiden Endpunkten Schweregrad der Behinderung (MSFC) und Sehvermögen (LCVA) zum hohen Verzerrungspotenzial ein hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Werte von Patientinnen und Patienten bei, der sich zudem bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung deutlich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte physische Funktion und psychische Funktion trägt zusätzlich zum Aspekt des oben beschriebenen Behandlungswechsels von der Kontroll- zur Prüflintervention, ein zwischen den Behandlungsgruppen deutlich verschiedener Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Für die Endpunkte zur kognitiven Funktion (SDMT und BVMT-R), sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Diese Einschätzungen weichen zum Teil von denen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation für alle Endpunkte bis auf Schweregrad der Behinderung (MSFC) und physische / psychische Funktion (MSIS-29) als niedrig bewertet.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Siponimod + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression, sowie für die ergänzend dargestellte Auswertung zur Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub befinden sich in Anhang B. Tabellen zu häufigen UEs werden nicht

dargestellt, da die vorliegenden UE-Auswertungen nicht verwertbar sind, da sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC		Placebo + BSC		Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EXPAND					
Mortalität					
Gesamtmortalität	127	k. A. 1 (0,8)	61	k. A. 1 (1,6)	k. A.
Morbidität					
bestätigte Behinderungs- progression (EDSS-basiert)	127	n. e. 24 (18,9)	61	n. e. 16 (26,2)	0,57 [0,28; 1,16]; 0,121
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
SUEs					
Abbruch wegen UEs					
keine verwertbaren Auswertungen ^b					
Infektionen					
Bradykardie					
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land und EDSS zu Studienbeginn					
b. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung					
BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	n / Expo- sition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n / Expo- sition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	
EXPAND							
Morbidity							
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate	127	14 / k. A.	0,06 [0,03; 0,10]	61	15 / k. A.	0,14 [0,08; 0,26]	0,41 [0,18; 0,92]; 0,031
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]			Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		HR [95 %-KI]; p-Wert^b
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
<i>Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub (ergänzend dargestellt)</i>	127	<i>n. e. 13 (10,2^c)</i>		61	<i>n. e. 12 (19,7^c)</i>		0,38 [0,16; 0,89]; 0,026
<p>a. adjustierte jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Rate Ratio mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn; Zeit, die eine Patientin oder ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren) als Offset</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Land sowie EDSS und Anzahl T1-Läsionen zu Studienbeginn</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best supportive Care; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Krankheitsschübe (bezogen auf die jährliche Schubrate) bzw. Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis (bezogen auf die Ereigniszeitanalyse); n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^b	
EXPAND							
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c	113	-0,10 (0,65)	0,04 (0,04)	53	-0,11 (0,60)	0,02 (0,06)	0,02 [-0,11; 0,15]; 0,743
T25-FW ^d	121	16,45 (15,80)	6,14 (1,76)	60	14,44 (12,19)	7,90 (2,61)	-1,76 [-8,05; 4,54]; 0,579
9-HPT ^d	124	39,67 (22,21)	-1,03 (1,16)	60	34,81 (17,19)	0,00 (1,70)	-1,03 [-5,13; 3,07]; 0,620
PASAT-3 ^c	115	37,80 (14,41)	3,13 (0,87)	56	34,57 (13,48)	3,44 (1,29)	-0,31 [-3,39; 2,77]; 0,842
kognitive Funktion							
SDMT							
BVMT-R							
keine verwertbaren Auswertungen ^e							
Sehvermögen (LCVA) ^c	110	0,39 (0,26)	0,00 (0,03)	55	0,39 (0,26)	-0,01 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,632
Gehfähigkeit (MSWS-12) ^d	118	70,06 (24,52)	4,46 (2,32)	57	68,25 (23,57)	4,72 (3,08)	-0,26 [-6,89; 6,36]; 0,938
physische Funktion (MSIS-29) ^d	117	52,15 (21,74)	1,53 (2,28)	56	53,61 (23,26)	0,41 (3,00)	1,12 [-5,22; 7,46]; 0,727
psychische Funktion (MSIS-29) ^d	117	34,73 (21,90)	3,33 (2,39)	55	41,68 (24,26)	1,35 (3,21)	1,98 [-4,77; 8,73]; 0,563
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
keine verwertbaren Auswertungen ^e							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Endpunkt nicht erhoben			

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) ^b	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit den Termen für Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Visite; bei den Endpunkten Sehvermögen, Gehfähigkeit sowie physische und psychische Funktion mit zusätzlichem Term für Land</p> <p>c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.</p> <p>d. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.</p> <p>e. keine verwertbaren Auswertungen aufgrund eines Programmierfehlers bei Auswertung der Daten vorhanden; zu Details siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>BSC: Best supportive Care; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; KI: Konfidenzintervall; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29; MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise auf /für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Der pU macht keine Aussagen zu der Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens getrennt nach Endpunkten, sondern leitet basierend auf der statistischen Signifikanz der Ergebnisse einen Vor- bzw. Nachteil für Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC für die einzelnen Endpunkte ab. Weiterhin betrachtet der pU für alle Endpunkte ergänzend die Ergebnisse zur Gesamtpopulation. Die nachfolgende Kommentierung zum Vorgehen des pU beschränkt sich auf die Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation für Fragestellung 2, vom pU Subpopulation B genannt (siehe oben den Abschnitt zu der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation ist ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch aufgrund der geringen

Ereignisanteile (in beiden Behandlungsarmen verstarb jeweils 1 Person) auszuschließen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen dieses Endpunkts ableitet.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) werden die Auswertungen zur Bestätigung über einen Zeitraum von 6 Monaten herangezogen. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen dieses Endpunkts ableitet, wobei der pU zusätzlich die Auswertung zur Bestätigung nach 3 Monaten, sowie Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis betrachtet.

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. Als Bestätigung wurde in der Studie EXPAND ein Anstieg im EDSS-Wert um $\geq 0,5$ Punkte oder Veränderung um 1 Punkt auf 2 verschiedenen FS oder um 2 Punkte auf 1 FS (außer Darm / Blase oder zerebrales FS) gewertet. In der jährlichen Schubrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zum Vorteil von Siponimod + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung über die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod + BSC. Daraus lässt sich insgesamt ein Effekt zugunsten von Siponimod + BSC ableiten.

Wie allerdings in Abschnitt 2.4.1.2 zu den Patientencharakteristika beschrieben, haben ca. 3 Viertel der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten und es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn diese Therapie abgesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal zeigt, dass die in der Studie EXPAND beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei Patientinnen oder Patienten beobachtet wurden, die vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten hatten (siehe Abbildung 4 in Anhang C). Dies deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Insgesamt sind daher die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der beide Operationalisierungen (jährliche Schubrate und Zeit bis zum 1. bestätigten Schub) zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und basierend darauf einen Zusatznutzen zugunsten von Siponimod + BSC ableitet.

Schweregrad der Behinderung (MSFC), kognitive Funktion (erhoben anhand des SDMT und BVMT-R), Sehvermögen (LCVA), Gehfähigkeit (MSWS-12), physische Funktion (MSIS-29), psychische Funktion (MSIS-29), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für diese Endpunkte liegen für die relevante Teilpopulation keine Effektschätzungen zu Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum, sondern nur zu Monat 12 und 24 vor. Bezogen auf die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, werden die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt verglichen zu Monat 24 ein ausreichend hoher Rücklauf an Fragebogen in beiden Behandlungsarmen besteht (ca. 77 bis 82 %). Grundsätzlich wäre jedoch die Analyse zu bevorzugen, die den Verlauf über den gesamten Zeitraum der Studie berücksichtigt. Der pU begründet nicht, warum er diese Analyse für die relevante Teilpopulation abweichend von der Ergebnisdarstellung zur Gesamtpopulation im Studienbericht nicht vorgelegt hat. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU ebenfalls jeweils die Ergebnisse zu Monat 12 heran. Die Ergebnisse zu Monat 24 stellt er abweichend zur vorliegenden Nutzenbewertung jeweils zusätzlich ergänzend dar.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (erfasst über den MSFC-z-Score) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen dieses Endpunkts ableitet, wobei er neben dem MSFC-z-Score auch noch die einzelnen Ergebnisse zum Timed 25-Foot Walk (T25-FW), 9-Hole Peg Test (9-HPT) und Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) zur Veränderung gegenüber Studienbeginn, sowie Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung im T25-FW um mindestens 20 %, sowie die dazugehörige Ereigniszeitanalyse betrachtet.

Kognitive Funktion (erhoben anhand des SDMT und BVMT-R)

Für den Endpunkt kognitive Funktion, erhoben anhand des SDMT und BVMT-R, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser die vorliegenden Auswertungen heranzieht und für diesen Endpunkt basierend auf den Ergebnissen des SDMT zur Veränderung gegenüber Studienbeginn einen Zusatznutzen zugunsten von Siponimod + BSC ableitet. Für die entsprechenden Auswertungen anhand des BVMT-R, sowie der vom pU zusätzlich betrachteten Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung / Verschlechterung um mehr als 4 Punkte im SDMT, gibt der pU jeweils an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht.

Sehvermögen (LCVA)

Für den Endpunkt Sehvermögen, erhoben mittels LCVA, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen dieses Endpunkts ableitet.

Gehfähigkeit (MSWS-12)

Für den Endpunkt Gehfähigkeit, erhoben anhand des MSWS-12, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen dieses Endpunkts ableitet.

Physische Funktion und psychische Funktion (jeweils MSIS-29)

Für den Endpunkt physische Funktion (MSIS-29, Skalen zur physischen Funktion), sowie den Endpunkt psychische Funktion (MSIS-29, Skalen zur psychischen Funktion), zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für keinen der beiden Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU insofern überein, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen zur MSIS-29 ableitet, wobei der pU die Auswertungen zur physischen, sowie zur psychischen Funktion anhand der MSIS-29 jedoch der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser die Auswertungen zu diesem Endpunkt heranzieht und basierend darauf keinen Zusatznutzen ableitet. Abweichend zur vorliegenden Nutzenbewertung ordnet der pU diesen Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Fatigue

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, Bradykardie

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser die Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen heranzieht. Der pU stellt für die von ihm betrachteten Endpunkte zu Nebenwirkungen bis auf die Gesamtrate an UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fest.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Alter und Geschlecht (weiblich, männlich) als potenzielle Effektmodifikatoren erachtet.

Zum Merkmal Alter gibt der pU an, die betrachteten Alterskategorien (18–30 Jahre; 31–40 Jahre bzw. 18–40 Jahre; 41–55 Jahre; > 55 Jahre) post hoc entsprechend der Studienberichtsauswertung zu den Patientencharakteristika ausgewählt zu haben. Aufgrund der post hoc getroffenen Festlegung kann eine ergebnisgesteuerte Auswahl nicht ausgeschlossen werden, sodass die vorliegenden Auswertungen zum Alter für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Geschlecht identifiziert.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe

Der pU präsentiert im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Informationen, die eine Einschätzung der Schwere der bestätigten Krankheitsschübe erlauben, obwohl laut Studienprotokoll anhand definierter Kriterien zu begleitenden Änderungen im EDSS eine Einschätzung des Schweregrads eines Schubes erfolgen sollte. Zudem war eine Auswertung der jährlichen Schubrate z. B. zu Schüben mit Bedarf einer Hospitalisierung vorgesehen. Darüber hinaus zeigt das Ergebnis zum Endpunkt des Schweregrads der Behinderung mittels MSFC (z-Score) weder einen Vor- noch Nachteil von Siponimod + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch daraus lässt sich nicht ableiten, dass die Mehrzahl der bestätigten Krankheitsschübe per se schwer war. Daher wird der Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Siponimod + BSC vs. BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Schubrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Median: k. A. Ereignisanteil: 0,8 % vs. 1,6 % HR: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Morbidität		
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,28; 1,16] p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung MSFC-z-Score	Mittlere Änderung: 0,04 vs. 0,02 MD: 0,02 [-0,11; 0,15] p = 0,743	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) jährliche Schubrate Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub (ergänzend dargestellt)	Rate: 0,06 vs. 0,14 Rate Ratio: 0,41 [0,18; 0,92] p = 0,031 Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,16; 0,89] p = 0,026	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben	
kognitive Funktion SDMT BVMT-R	keine verwertbaren Auswertungen ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sehvermögen (LCVA)	Mittlere Änderung: 0,00 vs. -0,01 MD: 0,02 [-0,06; 0,09] p = 0,632	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gehfähigkeit (MSWS-12)	Mittlere Änderung: 4,46 vs. 4,72 MD: -0,26 [-6,89; 6,36] p = 0,938	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion (MSIS-29)	Mittlere Änderung: 1,53 vs. 0,41 MD: 1,12 [-5,22; 7,46] p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychische Funktion (MSIS-29)	Mittlere Änderung: 3,33 vs. 1,35 MD: 1,98 [-4,77; 8,73] p = 0,563	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Siponimod + BSC vs. BSC (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Monat 12 bzw. jährliche Schubrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
Infektionen		
Bradykardie		
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. In der vorliegenden Situation ist ein statistisch signifikanter Unterschied aufgrund der geringen Ereignisanteile (in beiden Behandlungsarmen verstarb jeweils 1 Person) auszuschließen. d. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe sind aufgrund der Angaben zu Vortherapien nicht als Vorteil von Siponimod + BSC interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.2.3). e. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden, da berichtigte Auswertungen nach Behebung eines Programmierfehlers nicht vorliegen f. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden, da vorliegende Auswertungen nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen</p> <p>BSC: Best supportive Care; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29; MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; RR: relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Vorteil von Siponimod gegenüber BSC. Auswertungen zum Schweregrad der Schübe wurden vom pU nicht vorgelegt. Da sich bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression und zur Schwere der Behinderung kein Vorteil oder Nachteil von Siponimod gegenüber BSC zeigt, kann nicht per se davon ausgegangen werden, dass es sich in der überwiegenden Zahl um schwere Schübe handelt. Zudem deuten Subgruppenanalysen zum Merkmal „vorherige, den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie“ darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe

sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren (siehe Abschnitt 2.4.2.3).

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar, da sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen und damit inhaltlich unvollständig sind. Daten zu weiteren zentralen Endpunkten, wie gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Fatigue liegen ebenfalls nicht vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe aus den vorgelegten Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die relevante Teilpopulation zu Fragestellung 2, vom pU Subpopulation B genannt, insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität			
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die MS nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation. Demnach wird Siponimod angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität [14].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass bei SPMS im Gegensatz zur RRMS vermehrt zentrale entzündliche und neurodegenerative Prozesse im Vordergrund stehen, die hinter geschlossener Blut-Hirn-Schranke und unabhängig von der peripheren Entzündung ablaufen. Daher seien ausschließlich oder überwiegend peripher antiinflammatorisch wirkende Therapien bei SPMS nicht mehr ausreichend wirksam. Laut pU sind für die Deckung des therapeutischen Bedarfs von Patientinnen und Patienten mit SPMS neue Therapien erforderlich, die u. a. eine sehr gute Schubprophylaxe bieten und auch direkte antiinflammatorische sowie neuroprotektive und neuroregenerative Effekte im zentralen Nervensystem aufweisen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) stützt sich der pU auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherheit (BAS; bis Ende 2019: Bundesversicherungsamt), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Im Jahr 2014 hatten demnach 248 466 Patientinnen und Patienten in der GKV eine ambulante gesicherte Diagnose der Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelisierende [sic] Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ [18]. Dies entspricht den Diagnosecodes G35.- bis G37.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Die weitere Eingrenzung auf die GKV-Zielpopulation erfolgt über mehrere Schritte:

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MS

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose (G35.-) an der Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelinisierende [sic] Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ zieht der pU die vom Statistischen Bundesamt für das Berichtsjahr 2014 veröffentlichten Diagnosedaten der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern heran. Anhand dieser ermittelt der pU einen Anteilswert von 94,1 % mit multipler Sklerose (G35.-) an der Gesamtzahl der entlassenen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Hauptdiagnose G35.- bis G37.- [19]. Anhand derselben Quelle [19] berechnet der pU einen Anteil von 2 % für Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose im Alter zwischen 15 und 20 Jahren an allen über 15-jährigen Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose. Die Eingrenzung auf über 15-Jährige begründet der pU damit, dass in den beschriebenen Daten des BAS lediglich Patientinnen und Patienten mit MS ab einem Alter von 15 Jahren enthalten seien. Für die weitere Berechnung setzt der pU aufgrund der Unsicherheit eine Spanne von 98 % bis 100 % für den Anteil der Erwachsenen an. Er überträgt diese Anteile auf die Ausgangsbasis und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 229 131 bis 233 807 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit gesicherter MS-Diagnose im Jahr 2014.

2) Hochrechnung auf das Jahr 2019

Im nachfolgenden Schritt prognostiziert der pU die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS-Diagnose für das Jahr 2019. Dabei verweist er auf eine Publikation von Holstiege et al. (2017) [20], in der anhand von deutschlandweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten die Entwicklung der MS-Prävalenz über die Jahre 2009 bis 2015 analysiert wurde. Als Patientinnen und Patienten mit MS wurden dabei diejenigen gezählt, bei denen im jeweiligen Berichtsjahr in mindestens einem Quartal eine gesicherte MS-Diagnose und in einem Zeitraum von 3 Quartalen nach der erstmaligen MS-Diagnose mindestens eine weitere gesicherte MS-Diagnose gestellt wurde. Mittels dieser Quelle schätzt der pU eine jährliche Zunahme der Prävalenz um 5 % und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 292 436 bis 298 404 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit gesicherter MS-Diagnose im Jahr 2019.

3) Patientinnen und Patienten mit SPMS

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SPMS stellt der pU zunächst die Ergebnisse von insgesamt 9 Registeranalysen bzw. Kohortenstudien aus 7 verschiedenen europäischen Ländern dar. Darunter befindet sich auch eine Auswertung des deutschen MS-Registers, die für Patientinnen und Patienten mit SPMS einen Anteil von 21,8 % ausweist [21]. Für die weitere Berechnung setzt der pU eine Spanne bestehend aus dem niedrigsten (13,5 %) und dem höchsten Anteilswert (28,9 %) für SPMS an.

Für die untere Grenze entnimmt der pU einer Analyse des finnischen MS-Registers mit 5365 Patientinnen und Patienten mit MS-Diagnose zum Stand vom Dezember 2018 einen Anteil von 13,5 % mit SPMS [22]. Bei der Auswertung wurden Daten aus 5 Krankenhausbezirken herangezogen, in denen sowohl retrospektive als auch prospektive Informationen zum Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten in das Register eingegeben wurden. Für die obere Grenze zieht der pU eine Analyse des schwedischen MS-Registers zum Stand vom Juli 2015 heran [23]. Laut dieser wiesen von 12 703 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit MS-Diagnose und mindestens 3 berichteten EDSS-Werten 28,9 % eine SPMS auf. Diese beiden Anteilswerte multipliziert der pU mit der Spanne aus dem vorigen Schritt und schätzt somit eine Anzahl von 39 479 bis 86 239 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit SPMS im Jahr 2019.

4) Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität

Laut pU liegt eine aktive Erkrankung vor, wenn die Erkrankung mit aufgesetzten Schüben einhergeht oder wenn eine Krankheitsaktivität in der Bildgebung (MRT) in Form von Gd-anreichernden T1-Läsionen oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen nachweisbar ist. Für den Anteil der SPMS-Patientinnen und -Patienten mit Krankheitsaktivität zieht der pU eine Analyse des deutschen MS-Registers heran. In dieser wurden Datensätze bis einschließlich November 2019 von allen Patientinnen und Patienten mit SPMS ausgewertet, sofern Daten im Zeitraum von 2016 bis 2019 dokumentiert worden waren (n = 4088). Die vorliegende Auswertung bezieht sich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die Informationen zu MRT oder Schubaktivität zum Zeitpunkt der letzten Visite vorlagen (n = 1685). Laut pU erfüllten 33,5 % dieser Patientinnen und Patienten die Kriterien einer aktiven Erkrankung (n = 565) [16]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU somit eine Anzahl von 13 225 bis 28 890 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

5) Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe

Der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Auswertung des deutschen MS-Registers entnimmt der pU einen Anteilswert von 59,8 % mit aufgesetzten Schüben an allen SPMS-Patientinnen und -Patienten mit aktiver Erkrankung. Dementsprechend setzt er für Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe, bei denen die Krankheitsaktivität in der Bildgebung (MRT) nachgewiesen wurde, einen Anteilswert von 40,2 % an [16]. Multipliziert mit der Spanne aus Schritt 4 ermittelt der pU eine Anzahl von

- 7909 bis 17 276 Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 1) und
- 5316 bis 11 614 Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe (Fragestellung 2)

in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist transparent dargestellt und rechnerisch nachvollziehbar. Folgende wesentliche Aspekte sind bei der Herleitung jedoch zu beachten:

Zur Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis entnimmt der pU den Angaben des BAS im Rahmen des Morbi-RSA die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 gesicherten ambulanten Diagnose der Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelinisierende [sic] Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ in der GKV für das Jahr 2014 (n = 248 466). Werden lediglich ambulant-validierte Fälle berücksichtigt (gesicherte Diagnosen aus mindestens 2 Quartalen [M2Q]), reduziert sich die Ausgangsbasis auf 221 549 Patientinnen und Patienten [18]. Ferner sind aktuellere Angaben des BAS verfügbar: Der Festlegung der zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020 lassen sich für das Jahr 2017 folgende Angaben für die Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelinisierende [sic] Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ entnehmen: 277 859 Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten ambulanten Diagnose bzw. 250 565 Patientinnen und Patienten, bei denen das M2Q-Kriterium erfüllt ist [24].

Zu Schritt 1

Es besteht Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit des ausschließlich auf stationären Daten basierenden Anteils aus Schritt 1 auf die ausschließlich anhand ambulanter Daten hergeleitete Ausgangspopulation.

Zu Schritt 2

Den Angaben der Publikation von Holstiege et al. (2017) [20] ist insgesamt ein sich über die Jahre verringernder prozentualer Anstieg der MS-Erkrankten im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr zu entnehmen. So ist im Jahr 2010 die Anzahl der MS-Erkrankten im Vergleich zum Vorjahr noch um ca. 4,9 % gestiegen, während der Zuwachs für das Jahr 2015 im Vergleich zum Vorjahr nur noch ca. 3,7 % betrug. Die vom pU angenommene Zunahme der Prävalenz um jeweils 5 % im Vergleich zum Vorjahr führt daher tendenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV im Jahr 2019.

Zu Schritt 3

Den vom pU herangezogenen Quellen ist nicht zu entnehmen, nach welchen Kriterien das Vorliegen einer SPMS definiert wird. Wie der pU in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 selbst beschreibt, wurden noch keine eindeutigen immunologischen oder pathologischen Kriterien zur Definition des Übergangs von einer RRMS zu einer SPMS bestimmt, sodass letztere nur retrospektiv diagnostiziert werden kann [25]. Dies führt zu Unsicherheit hinsichtlich der Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit SPMS.

Zu Schritt 4 und Schritt 5

Der vom pU vorgelegten Auswertung des deutschen MS-Registers sind keine konkreten Angaben zu entnehmen, wie die SPMS und die Krankheitsaktivität definiert wurden. Außerdem liegen für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit SPMS im MS-Register keine Angaben zu MRT oder Schubaktivität zur letzten Visite vor, weshalb diese Patientinnen und Patienten nicht für die Auswertung herangezogen wurden (n = 2403). Dies führt – wie vom pU im Dossier beschrieben – zu Unsicherheiten in diesen Rechenschritten.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Diese resultiert vor allem aus den beschriebenen Unsicherheiten in der Datenbasis zu den Schritten 3 bis 5 (Anteilsbestimmung für SPMS, Krankheitsaktivität und Schubaktivität). In einem früheren Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (entspricht hier Fragestellung 1) im Dossier zur Nutzenbewertung auf 11 165 bis 15 766 geschätzt [26]. Diese Angaben liegen innerhalb der im aktuellen Verfahren geschätzten Spanne für diese Patientengruppe (7909 bis 17 276). In der zugehörigen Dossierbewertung wurde ebenfalls auf Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils derjenigen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben hingewiesen [27]. Eine breitere Spanne trägt der Unsicherheit in einem höheren Maße Rechnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Prävalenz der SPMS in den nächsten 5 Jahren innerhalb der oben beschriebenen Spanne für das Jahr 2019 bewegen wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Siponimod die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Patientinnen und Patienten mit aufgesetzten Schüben:
 - IFN-β 1a oder
 - IFN-β 1b oder
 - Ocrelizumab

- Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe:
 - BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt daher die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Die Angaben des pU beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungsphase. Die Auftitrierung für Siponimod, IFN- β 1a und IFN- β 1b bzw. die Initialdosis für Ocrelizumab wird nicht berücksichtigt. Dies ist nachvollziehbar, da es sich bei der SPMS um eine chronische Erkrankung handelt.

Für IFN- β 1b macht der pU Angaben für 2 Präparate. In der nachfolgenden Bewertung wird nur das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [14,28-30]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Der pU rundet die Dauer der Behandlung in Tagen auf volle Werte ohne Nachkommastelle. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten verwendet der pU nicht gerundete Werte.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [14,28-30].

Der pU weist für Siponimod korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp eine niedrigere Erhaltungsdosis anzusetzen ist (1 mg statt 2 mg pro Tag) [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Siponimod geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2020, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Siponimod und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 1. Quartals 2020 an. Dabei

berücksichtigt er Leistungen, die gemäß Fachinformationen lediglich empfohlen sind [14,28,29] oder nur zu Therapiebeginn anfallen [14,28,30].

Für Ocrelizumab setzt der pU für die praxismedizinische Betreuung die EBM-Ziffer 01510 (Dauer mehr als 2 Stunden) an. Laut Fachinformation sollte die Infusionsdauer von Ocrelizumab jeweils ca. 3,5 Stunden dauern. Berücksichtigt man zusätzlich die Vorbehandlung sowie die Nachbeobachtungszeit im Anschluss an die Infusion (mind. 1 Stunde) gemäß Fachinformation [30], beträgt die Gesamtdauer für die praxismedizinische Betreuung mehr als 4 Stunden. Dementsprechend können höhere Kosten für die praxismedizinische Betreuung anfallen (EBM-Ziffer 01511; Dauer mehr als 4 Stunden). Außerdem berücksichtigt der pU für Ocrelizumab Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon und einem Antihistaminikum. Für Letzteres ist der Fachinformation keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen.

Der pU berücksichtigt für Ocrelizumab korrekt die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Siponimod Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 28 923,75 €. Die Jahrestherapiekosten für Siponimod, IFN-β 1a, IFN-β 1b und Ocrelizumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten für Ocrelizumab beinhalten zusätzlich Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind jeweils plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die in den Fachinformationen lediglich empfohlen werden oder nur zu Therapiebeginn anfallen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab sind plausibel.

Für BSC gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht unter Berücksichtigung einer Auswertung des deutschen MS-Registers aus dem Jahr 2009 [31] und des seit der Zulassung von Ocrelizumab veränderten Marktes für Patientinnen und Patienten mit aufgesetzten Schüben in der Zielpopulation (Fragestellung 1) von einem Versorgungsanteil für Siponimod von ca. 50 % aus. Für Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe in der Zielpopulation (Fragestellung 2) schätzt der pU auf Basis der gleichen Auswertung [31] einen Versorgungsanteil für Siponimod von ca. 75 %. Außerdem gibt der pU auf Grundlage der EXPAND-Studie [12] an, dass möglicherweise bis zu 20 % der mit Siponimod behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie im 1. Behandlungsjahr abbrechen.

Ferner weist der pU auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [14] hin. Demnach ist Siponimod u. a. für Patientinnen und Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3*3-Allel sind (ca. 0,3 % bis 0,4 % laut Fachinformation [14]), kontraindiziert.

Laut pU erfolgt die Behandlung mit Siponimod überwiegend ambulant.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Diese resultiert vor allem aus den Unsicherheiten hinsichtlich der Datenbasis für die Berechnungsschritte 3 bis 5.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Leistungen, die in den Fachinformationen lediglich empfohlen werden oder nur zu Therapiebeginn anfallen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Siponimod wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität			
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Siponimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, davon	13 225 bis 28 890	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit versehen. Diese resultiert vor allem aus den Unsicherheiten hinsichtlich der Datenbasis für die Berechnungsschritte 3 bis 5.
	Patientinnen und Patienten mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 1)	7909 bis 17 276	
	Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe (Fragestellung 2)	5316 bis 11 614	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Siponimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität	28 923,75 ^{b, c}	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Leistungen, die in den Fachinformationen lediglich empfohlen werden oder nur zu Therapiebeginn anfallen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Ocrelizumab sind plausibel.
IFN-β 1a	Patientinnen und Patienten mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 1)	22 233,51 ^b	
IFN-β 1b		16 069,11 ^b	
Ocrelizumab		25 753,66 ^d	
BSC	Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angabe des pU
b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
c. Für Patientinnen und Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp ergeben sich abweichende Kosten.
d. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„• Vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung sollte ein großes Blutbild angefertigt werden. Bei einer Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden.

• Siponimod kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten ohne anamnestische Windpockenerkrankung oder entsprechende Impfung sollte bei negativem Antikörper-Test ein vollständiger Impfdurchlauf erfolgen.

• Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollte mit Vorsicht erfolgen.

- *Aufgrund des Risikos für das Auftreten eines Makulaödems wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.*
- *Aufgrund der vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz bei Therapiebeginn wird ein Titrationsschema angewendet.*
- *Bei Therapiebeginn beobachtete vorübergehende Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung erforderten kein Absetzen der Therapie.*
- *Patienten mit Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm), AV-Block ersten oder zweiten Grades (Typ Mobitz I), Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA Klasse I und II) sollten für sechs Stunden nach der ersten Dosis auf Anzeichen einer Bradykardie überwacht werden.*
- *Vor Beginn der Behandlung sollten Transaminasen- und Bilirubin-Werte aus den letzten sechs Monaten verfügbar sein. Siponimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt.*
- *Aufgrund des Risikos für kutane Neoplasien ist vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Es sollte keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erfolgen.*
- *Bei einem anderen SIP-Rezeptormodulator wurde über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Bei unerwarteten neurologischen oder psychiatrischen Symptomen/Anzeichen ist umgehend eine vollständige Untersuchung anzusetzen.*
- *Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie müssen deren Halbwertszeit und Wirkmechanismus berücksichtigt werden.*
- *Siponimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Während der Behandlung sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.*
- *Vor Beginn der Behandlung müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um die Genotyp-abhängige Dosierung zu bestimmen.*
- *Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütungsmethode ist Siponimod kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen.*
- *Die Möglichkeit einer schweren Verschlimmerung der Erkrankung nach Beendigung der Behandlung sollte berücksichtigt werden.*

- *Da Siponimod die Lymphozytenzahl im Blut reduziert, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 26.03.2015 [Zugriff: 06.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
3. Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig WD, Paul F. Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis: results of a systematic analysis of completed phase III trials. EPMA J 2019; 10(4): 425-436.
4. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study CBAF312A2304; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
5. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study CBAF312A2304; clinical study report amendment 1 [unveröffentlicht]. 2018.
6. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in subjects with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study BAF312A2304; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
7. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in subjects with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study BAF312A2304; statistical analysis plan addendum 1 [unveröffentlicht]. 2018.
8. Novartis Pharmaceuticals. Exploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01665144>.

9. Novartis Pharmaceuticals. Exploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665144>.
10. Novartis Pharma Services. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003056-36.
11. Novartis Pharma. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 28.03.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142447>.
12. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018; 391(10127): 1263-1273.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69(2): 292-302.
14. Novartis. Fachinformation Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
15. European Medicines Agency. Mayzent: European public assessment report [online]. 14.11.2019 [Zugriff: 06.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. MS Research and Project Development gGmbH. Datenauswertung aus dem MS-Register von SPMS Patienten: Report. 2019.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
18. Bundesversicherungsamt. Anhang_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl_AJ2017.xlsx [online]. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.

19. Destatis. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2014 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 25.04.2019]. URL: https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00018407/2120621147004_akt11012016.pdf.
20. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose: eine populationsbasierte deutschlandweite Studie; Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); 2017. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>.
21. Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D, Flachenecker P, Friede T, Haas J et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 2019; 25(12): 1641-1652.
22. Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, Sarasoja T, Hartikainen P, Atula S et al. Multiple sclerosis in Finland 2018: data from the national register. *Acta Neurol Scand* 2019; 140(5): 303-311.
23. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Mult Scler* 2017; 23(11): 1488-1495.
24. Bundesamt für Soziale Sicherung. Risikostrukturausgleich: Festlegungen [online]. [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>.
25. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286.
26. Merck Serono. Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.11.2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/334/#tab/dossier>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cladribin (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-62 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 600). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-62_Cladribin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
28. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 09/2019). 2019.
29. Merck. Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 19.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Roche. Ocrevus: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 19.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J et al. Update on the German MS Register: immunotherapy and drug discontinuation. 2009.

Anhang A – Übersicht zu Folgetherapien (Gesamtpopulation)

Tabelle 21: Angaben zu den Krankheitsverlauf modifizierenden Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Siponimod + BSC N ^b = 648	Placebo + BSC N ^b = 304
EXPAND		
Gesamt	19 (2,9)	13 (4,3)
Mitoxantron	7 (1,1)	2 (0,7)
Mitoxantron hydrochlorid	3 (0,5)	0 (0)
Rituximab	3 (0,5)	1 (0,3)
Interferon β -1a	2 (0,3)	0 (0)
Interferon β -1b	2 (0,3)	2 (0,7)
Natalizumab	2 (0,3)	2 (0,7)
Teriflunomid	2 (0,3)	1 (0,3)
Fingolimod hydrochlorid	1 (0,2)	2 (0,7)
Immunglobulin human	1 (0,2)	0 (0)
Alemtuzumab	0 (0)	1 (0,3)
Azathioprin	0 (0)	1 (0,3)
Dimethylfumarat	0 (0)	1 (0,3)
<p>a. Angaben beziehen sich nur auf Patientinnen und Patienten, die nach Abbruch der verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation eine weitere den Krankheitsverlauf-modifizierende Folgetherapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die sich für eine Folgetherapie mit Siponimod entschieden haben sind in der Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und nach Abbruch der doppelblinden Behandlung weiter beobachtet wurden (ausgenommen Patientinnen und Patienten, die nachfolgend unverblindet mit Siponimod weiterbehandelt wurden). Vom pU als Follow-up-Set bezeichnet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

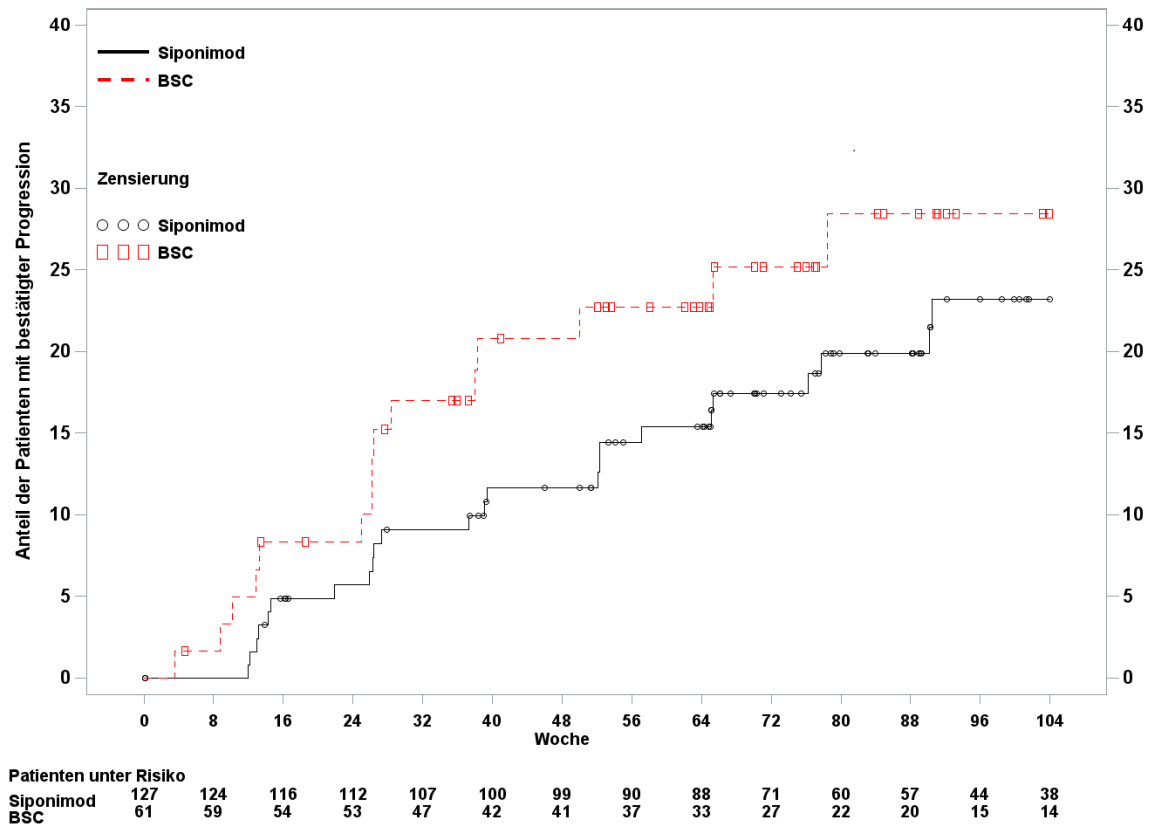


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

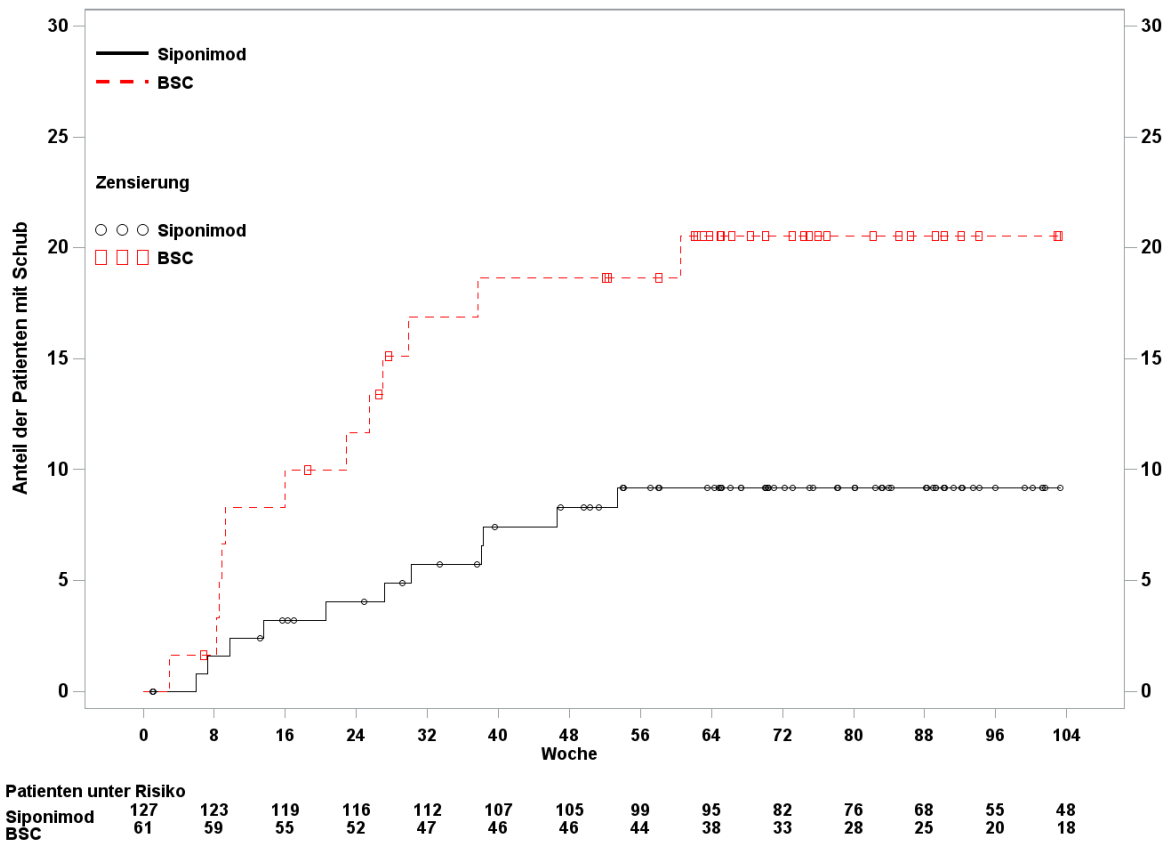


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub (EDSS-basiert; ergänzend dargestellt) aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Anhang C – Subgruppenanalyse des pU zum Erhalt vorangegangener den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapien zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe

	Treatment groups		Comparison	
	BAF312 (N=127)	Placebo (N=61)	RR [95% CI]	p-value
Interaction Test				0.380
Previous MS-DMT = N				
N [†]	20	17		
Patients with at least one relapse	0	1		
Number of relapses	0	1		
Annualized Relapse Rate* [95% CI]	NA	0.03 [0.00;0.21]	NA	
Previous MS-DMT = Y				
N [†]	107	44		
Patients with at least one relapse	13	11		
Number of relapses	14	14		
Annualized Relapse Rate* [95% CI]	0.07 [0.04;0.12]	0.19 [0.11;0.33]	0.38 [0.17;0.83]	0.016
<small>N[†]: Number of patients in the analysis * calculated from negative binomial model including the following variables: Treatment+DMT+Treatment*DMT+SPMSGroup+BL T 1 Lesions category+BL EDSS RR: Rate Ratio</small>				

Abbildung 4: Subgruppenanalyse des pU zum Erhalt vorangegangener den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapien zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, aus der Studie EXPAND zum Datenschnitt vom 29.04.2016 (Fragestellung 2 – aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja / ja	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Herbert Temmes, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein
Frau Jutta Scheiderbauer, Interessenver- tretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?