

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 Ponesimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2021 übermittelt. Zu diesem Dossier wurde bereits eine Nutzenbewertung erstellt und dem G-BA am 13.09.2021 übermittelt (Dossierbewertung zum Auftrag A21-83). Der G-BA hat mit Beschluss vom 02.12.2021 die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Ponesimod für Patientengruppe a (Fragestellung 1 der Dossierbewertung A21-83) vorläufig ausgesetzt und das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung auf Basis des bereits übermittelten Dossiers beauftragt. Grund hierfür ist eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe aufgrund von Informationen, die im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens eingebracht wurden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ponesimod

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose	

Der pU wählt Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung.

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.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie OPTIMUM eingeschlossen.

Studiendesign

Bei der Studie OPTIMUM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver RMS und einem Score von 0 bis 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Die Patientinnen und Patienten waren entweder nicht mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt oder hatten vorher eine Behandlung mit Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat erhalten.

Insgesamt wurden in die Studie 1133 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ponesimod oder Teriflunomid zugeteilt. Die Behandlung mit Ponesimod und Teriflunomid erfolgte jeweils gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 108 Wochen.

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

Die Studie OPTIMUM weist mehrere Besonderheiten auf, die auch für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere die Frage der Eignung der Gesamtpopulation, eine hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen sowie den Wechsel der Endpunkterhebung für den primären Endpunkt (Krankheitsschübe) im Studienverlauf.

- In die Studie OPTIMUM wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht von der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst sind (hochaktive Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie). Das Vorgehen des pU zur Abgrenzung dieser Teilpopulation ist sachgerecht. Allerdings zieht der pU aufgrund des geringen Anteils dieser Patientengruppe (ca. 7 % der Gesamtpopulation) die Gesamtpopulation heran. Eine hochaktive Erkrankung kann mit einer erhöhten Schubfrequenz und in der Folge auch einer beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen. Für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wurde zudem eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die Teriflunomid nicht umfasst (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A21-83). Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind.

- Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 Protokollabweichung aufgetreten ist, bei 47 % mindestens 1 wichtige Protokollabweichung. Unter den Protokollabweichungen sind auch Abweichungen enthalten, die die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung betreffen. Sowohl die als wichtig eingeordneten Protokollabweichungen als auch die weiteren Abweichungen sind zwischen den Studienarmen zwar überwiegend gleich verteilt und die einzelnen Gründe für Abweichungen sind außerdem zumeist bei wenigen Patientinnen und Patienten aufgetreten. Insgesamt bleibt jedoch unklar, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie OPTIMUM auswirken. Dies ist insbesondere bei Endpunkten denkbar, bei denen nur wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten sind, z. B. beim Endpunkt Bradykardie.
- Das Verfahren zur Diagnose und Bestätigung von Krankheitsschüben wurde im Verlauf der Studie OPTIMUM mit der Protokollversion 4 vom 05.02.2016 maßgeblich geändert. Es wurde eine Reihe von Neuerungen eingeführt, die die Prozesse der Schuberhebung erheblich präzisierten. Insbesondere wurde eine gegenseitige Beeinflussung von behandelnden Neurologinnen oder Neurologen und den verblindeten Endpunkterheberinnen oder Endpunkterhebern, die die EDSS-Beurteilung durchführten, nahezu ausgeschlossen. Es wird davon ausgegangen, dass die Schubdiagnose und -beurteilung ab Protokollversion 4 aufgrund dieser Anpassungen verlässlicher erfolgte als unter früheren Protokollversionen.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in der Studie OPTIMUM hoch. Auch unter Berücksichtigung des Einschlusses der nicht relevanten Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung reduziert. Auf Basis der Studie OPTIMUM können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS Score zu Studienbeginn vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $\leq 3,5$ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $> 3,5$ ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) z-Score, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ponesimod. Das 95 %-Konfidenzintervall von Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20. Daraus lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daher ergibt sich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Fatigue (PGI-S)

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben anhand des Patient Global Impression of Severity (PGI-S), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2

Der pU legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 Auswertungen zu Responderanalysen sowohl bezogen auf eine Verbesserung als auch auf eine Verschlechterung gegenüber Studienbeginn vor. In der vorliegenden Datensituation werden beide Operationalisierungen berücksichtigt und die Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertungen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn

zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ponesimod. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS Score zu Studienbeginn vor, die konsistent zur Effektmodifikation beim Endpunkt jährliche Schubrate ist. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $\leq 3,5$ für den PCS des SF-36v2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS Score $> 3,5$ ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich weder bezüglich einer Verbesserung noch einer Verschlechterung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den MCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher nicht belegt.

Spezifische UEs

Bradykardie (PT, UE)

Für den Endpunkt Bradykardie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ponesimod. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher nicht belegt.

Alopezie (PT, UE)

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ponesimod. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

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 Ponesimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, sowohl positive als auch negative Effekte für Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid. Positive Effekte zeigen sich dabei teilweise nur für die Subgruppe mit geringerer Krankheitschwere (EDSS-Score zu Studienbeginn $\leq 3,5$). Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ und Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$.

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit EDSS ≤ 3,5: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten mit EDSS > 3,5: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>		

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