



IQWiG-Berichte – Nr. 1299

**Ponesimod
(multiple Sklerose) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-159
Version: 1.0
Stand: 24.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-159

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

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Kirsten Janke
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Annika Orland
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter

Ponesimod, multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT02425644

Keywords

Ponesimod, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT02425644

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	45
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	45
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	45
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	50
3.2.1 Behandlungsdauer	51
3.2.2 Verbrauch	51

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51
3.2.6	Versorgungsanteile.....	52
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	53
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	53
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	54
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
5	Literatur	58
Anhang A	Suchstrategien.....	62
Anhang B	Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe nach Protokollversion, unter der die Randomisierung erfolgte.....	63
Anhang C	Kaplan-Meier-Kurven	64
Anhang D	Angaben zu Ergebnissen im Studienverlauf für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2.....	66
Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ponesimod.....	4
Tabelle 3: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ponesimod.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	19
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid	26
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid... 28	28
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	31
Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	36
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid.....	37
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ponesimod vs. Teriflunomid ...	40
Tabelle 19: Positive und negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ aus der Bewertung von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid....	43
Tabelle 20: Positive und negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$ aus der Bewertung von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid....	43
Tabelle 21: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 22: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54

Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	55
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid – Schuberhebung nach Protokollversion.....	63
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid	69
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid	72
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	46
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub bis Studienende aus der Studie OPTIMUM (ergänzend dargestellt)	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (Bestätigung nach 24 Wochen) aus der Studie OPTIMUM	65
Abbildung 4: Werte für den PCS des SF-36v2 zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in der Studie OPTIMUM	66
Abbildung 5: Verlaufswerte für den PCS des SF-36v2 in der Studie OPTIMUM	66
Abbildung 6: Werte für den MCS des SF-36v2 zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in der Studie OPTIMUM	67
Abbildung 7: Verlaufswerte für den MCS des SF-36v2 in der Studie OPTIMUM.....	67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test
BAS	Bundesamts für Soziale Sicherung
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DDD	Defined Daily Dose
DMSG	Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e.V.
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FDA	Food and Drug Administration
FSIQ-RMS	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis
Gd	Gadolinium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore des SF-36v2)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NTD	NeuroTransData
PASAT-3	Paced Serial Addition Test-3
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore des SF-36v2)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SPMS	Secondary progressive Multiple Sclerosis (sekundär progrediente multiple Sklerose)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25W	Timed 25-Foot Walk
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI:MS	Work Productivity and Impairment aufgrund von MS
ZNS	zentrales Nervensystem

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 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.

Die Nutzenbewertung zu o. g. Auftrag wurde dem G-BA am 13.09.2021 übermittelt. Der G-BA hat mit Beschluss vom 02.12.2021 die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Ponesimod für Patientengruppe a (Fragestellung 1 der Dossierbewertung zum Auftrag A21-83 [1]) 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 [2,3].

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten im Rahmen des Verfahrens zur Dossierbewertung zum Auftrag A21-83 keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen im Rahmen des Verfahrens zur Dossierbewertung zum Auftrag A21-83 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [4]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]).

Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dossiers 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 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.

2.2 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. Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst. Diese Patientengruppe wurde bereits in der Dossierbewertung zum Auftrag A21-83 untersucht [1].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 gemäß Beschluss vom 02.12.2021 [2,3].

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ponesimod (Stand zum 13.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Ponesimod (letzte Suche am 22.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ponesimod (letzte Suche am 20.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ponesimod (letzte Suche am 10.05.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ponesimod (letzte Suche am 07.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

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 ^c (ja / nein [Zitat])
AC-058B301 (OPTIMUM ^d)	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10,11]

a. Studie, für die der pU 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 und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OPTIMUM	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (18–55 Jahre) mit aktiver ^b RMS und einem EDSS-Score von 0–5,5 zu Studienbeginn, nicht vorbehandelt oder mit IFN β -1a, IFN β -1b, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat vorbehandelt	Ponesimod (N = 567) Teriflunomid (N = 566)	Screening: bis 45 Tage vor Randomisierung Behandlung: 108 Wochen ^c Beobachtung: bis 37 Tage nach Ende der Behandlungsphase ^d	172 Zentren in Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland 04/2015 – 05/2019	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<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. aktive Erkrankung war definiert als: ≥ 1 Schub von Monat 12 bis Monat 1 oder ≥ 2 Schübe von Monat 24 bis Monat 1 oder in den letzten 6 Monaten ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion, jeweils vor der ersten EDSS-Beurteilung</p> <p>c. Nach Ende der randomisierten Behandlung hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer 1-armigen Extensionsstudie teilzunehmen</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie übergangen, unterzogen sich ebenfalls einer Nachbeobachtung bis 37 Tage nach Behandlungsende; Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig beendeten, wurden bis Woche 108 weiter beobachtet</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN: Interferon; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Intervention	Vergleich
OPTIMUM	Ponesimod, oral, 1-mal täglich Titrationphase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 und 2: 2 mg ▪ Tag 3 und 4: 3 mg ▪ Tag 5 und 6: 4 mg ▪ Tag 7: 5 mg ▪ Tag 8: 6 mg ▪ Tag 9: 7 mg ▪ Tag 10: 8 mg ▪ Tag 11: 9 mg ▪ Tag 12 bis 14: 10 mg jeweils + Placebo Erhaltungsphase (ab Tag 15): 20 mg	Teriflunomid, oral, 1-mal täglich Tag 1 bis 14: 14 mg + Placebo Erhaltungsphase (ab Tag 15): 14 mg
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 7 Tage vor Studienbeginn: Interferone, Glatirameracetat ▪ ≤ 15 Tage vor Studienbeginn: Betablocker, Diltiazem, Verapamil, Digoxin oder andere Antiarrhythmika, systemische Therapien zur Senkung der Herzfrequenz sowie Colestyramin oder Aktivkohle^a ▪ ≤ 30 Tage vor Studienbeginn: adenokortikotropisches Hormon, systemische Kortikosteroide (soweit nicht nur kurzfristig zur Behandlung von Schüben eingesetzt)^b, Dimethylfumarat, Lebendimpfstoffe ▪ ≤ 90 Tage vor Studienbeginn: Plasmapherese, Zytapherese, Immunglobuline (i. v.), experimentelle Therapien außer Biologika ▪ ≤ 180 Tage vor Studienbeginn: Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Natalizumab, andere systemische Immunsuppressiva, experimentelle Biologika, die nicht lymphozyten-depletierend wirken (z. B. Daclizumab) ▪ ≤ 24 Monate vor Studienbeginn: lymphozyten-depletierende Biologika (z. B. Rituximab, Ocrelizumab), Cladribin ▪ Zu jedem Zeitpunkt vor Studienbeginn: Alemtuzumab, Mitoxantron, Leflunomid, Teriflunomid, Fingolimod, Ponesimod, andere experimentelle S1P-Modulatoren, Stammzelltransplantation ▪ andere krankheitsmodifizierende Therapien ▪ Bestrahlung des lymphatischen Gewebes <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dalfampridin, falls ≥ 90 Tage vor Randomisierung in stabiler Dosis 		
<p>a. für beschleunigte Wirkstoffelimination erlaubt, falls notwendig b. Methylprednisolon 1 g/Tag, i. v. für 3–5 Tage zur Behandlung von Schüben und Prednison- Äquivalent ≤ 10 mg für kurzfristige Behandlung (≤ 2 Wochen/Zyklus mit anschließender Pause ≥ 8 Wochen) erlaubt i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; S1P: Sphingosin-1-Phosphat</p>		

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). Eine aktive Erkrankung war definiert als das Auftreten von

- ≥ 1 Schub von Monat 12 bis Monat 1 oder
- ≥ 2 Schübe von Monat 24 bis Monat 1 oder
- ≥ 1 Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion in den letzten 6 Monaten,

jeweils vor der ersten EDSS-Beurteilung.

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

Insgesamt wurden in die Studie 1133 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ponesimod (N = 567) oder Teriflunomid (N = 566) zugeteilt.

Die Behandlung mit Ponesimod und Teriflunomid erfolgte jeweils gemäß Fachinformation [12,13] über einen Zeitraum von 108 Wochen. Nach Ende der verblindeten Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten in eine 1-armige Extensionsstudie zur Behandlung mit Ponesimod eingeschlossen werden.

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. Auf diese Punkte wird nachfolgend im Detail eingegangen.

Eignung der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM für die vorliegende Nutzenbewertung

Die in die Studie OPTIMUM eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren teils noch nicht vorbehandelt und teils mit Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat vorbehandelt. Von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind noch nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (siehe Abschnitt 2.2). Unter den vorbehandelten Patientinnen und Patienten waren in der Studie

OPTIMUM jedoch auch solche, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv war. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Gemäß Studienplanung waren für die Studie OPTIMUM zum Endpunkt jährliche Schubrate Subgruppenanalysen nach dem Vorliegen einer hochaktiven Erkrankung (ja / nein) vorgesehen.

Die hierfür verwendete Definition ist zur Abgrenzung der Population der vorliegenden Fragestellung allerdings nicht geeignet, da im Falle einer Vorbehandlung diese nicht ausreichend und angemessen sein musste, um von einer hochaktiven Erkrankung auszugehen. Die für die Subgruppenanalyse geplante Definition einer hochaktiven Erkrankung ist demnach zu weit gefasst.

Es ist daher sachgerecht, dass der pU im Dossier eine andere Definition für eine hochaktive Erkrankung verwendet und darauf basierend eine Teilpopulation der Studie OPTIMUM zur Abgrenzung von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie beschreibt. Für diese Population geht der pU von einer angemessenen Vorbehandlung aus, wenn die Patientinnen und Patienten im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss für mindestens 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren. Eine hohe Krankheitsaktivität definiert der pU für diese Population als:

- ≥ 1 Schub im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung (maximaler Abstand zum Ende der Vorbehandlung: 2 Monate) und
- trotz angemessener Vorbehandlung ≥ 1 Gd-anreichernde T1-Läsion in der MRT-Untersuchung zu Studienbeginn.

Laut Angaben des pU in Modul 4 A erfüllen 33 (6 %) Patientinnen und Patienten im Ponesimod-Arm und 45 (8 %) im Teriflunomid-Arm diese Kriterien. Auswertungen zur Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung ohne diese Patientinnen und Patienten legt der pU im Dossier nicht vor. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie zieht der pU dagegen im Dossier die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM heran.

Das Vorgehen des pU zur Abgrenzung der Teilpopulation mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie von den Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung ist grundsätzlich nachvollziehbar. Eine hochaktive Erkrankung kann allerdings 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 [1]). Auch wenn der Anteil dieser Patientengruppe an der Studienpopulation mit 7 % gering ist, bleibt dennoch unklar, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Studiendurchführung

Protokollverletzungen

Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 Protokollabweichung hatten. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei 47 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU eine Auflistung der wichtigen Abweichungen und deren Häufigkeiten vor. Unter diesen sind u. a. auch Abweichungen enthalten, die die Verblindung oder die Endpunkterhebung betreffen, wie verpasste Sicherheitsbeurteilungen oder nicht protokollgemäße EDSS-Bewertungen zur Beurteilung von Schubereignissen. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass unter allen Protokollabweichungen unabhängig von der Einordnung als wichtig auch Abweichungen enthalten sind, die die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung betreffen und in Modul 4 A durch den pU nicht beschrieben werden. So erfolgte beispielsweise bei etwa 16 % der Patientinnen und Patienten keine Überwachung nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation bzw. nach einer Re-Initiation der Studienmedikation, obwohl ein Bedarf der Überwachung bestand. Ein Bedarf einer kardiovaskulären Überwachung kann gemäß Fachinformation zu Ponesimod allerdings z. B. hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien bestehen [12].

Der pU gibt in Modul 4 A zwar an, dass Sensitivitätsanalysen zu wichtigen Protokollabweichungen in Bezug auf Nutzenendpunkte durchgeführt worden seien, die mit den primären Analysen konsistente Ergebnisse liefern. Allerdings legt er keine Aufarbeitung der Ergebnisse dieser Analysen vor, die jeweils die Auswirkungen der Abweichungen auf die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Sowohl die als wichtig eingeordneten Protokollabweichungen als auch die weiteren Abweichungen sind zwischen den Studienarmen zwar überwiegend gleich verteilt und die einzelnen Gründe für Abweichungen sind außerdem zumeist bei wenigen Patientinnen und Patienten aufgetreten. Insgesamt bleibt jedoch unklar, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie OPTIMUM auswirken. Dies ist insbesondere bei Endpunkten denkbar, bei denen nur wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten sind, z. B. beim Endpunkt Bradykardie (siehe Tabelle 12 in Abschnitt 2.4.3). Dies wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Erhebung von Krankheitsschüben

Das Verfahren zur Diagnose und Bestätigung von Krankheitsschüben wurde im Verlauf der Studie OPTIMUM auf Anregung der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug

Administration, FDA) mit der Protokollversion 4 vom 05.02.2016 maßgeblich geändert. Mit der Einführung von Protokollversion 4 wurde das grundsätzliche Vorgehen zur Diagnose und Beurteilung von Schüben zwar beibehalten, das eine Anamnese durch die behandelnde Neurologin oder den behandelnden Neurologen und eine EDSS-Beurteilung durch eine verblindete Endpunkterheberin oder einen verblindeten Endpunkterheber vorsieht. Es wurden aber eine Reihe von Neuerungen eingeführt, die die Prozesse der Schuberhebung erheblich präzisierten. So wurden Patientinnen und Patienten zwischen den regulären Visiten zu festgelegten Terminen telefonisch in strukturierten Interviews befragt, ob sie schubverdächtige Symptome entwickelt haben. Vor allem wurden aber Zuständigkeiten und Kommunikationswege präziser definiert und standardisiert als in früheren Protokollversionen. 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.

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Subgruppenanalysen nach Protokollversion vor, in denen Patientinnen und Patienten, die unter den Protokollversionen 1 bis 3 randomisiert wurden und solche, die ab Inkrafttreten von Version 4 randomisiert wurden, getrennt untersucht werden. Dabei zeigt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zwar eine Effektmodifikation bezüglich der Protokollversion. Allerdings wird der beobachtete Effekt für die Gesamtpopulation der Studie durch den Effekt für Patientinnen und Patienten dominiert, die ab Inkrafttreten von Protokollversion 4 randomisiert wurden (Ergebnisse zur Gesamtpopulation siehe Tabelle 13 in Abschnitt 2.4.3, Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen siehe Tabelle 25 in Anhang B). Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe möglich sind.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ponesimod N ^a = 567	Teriflunomid N ^a = 566
OPTIMUM		
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (9)	37 (9)
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	66 / 35
Abstammung, n (%)		
weiß	551 (97)	553 (98)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (1)	2 (< 1)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	1 (< 1)
andere	5 (1)	2 (< 1)
unbekannt	8 (1)	8 (1)
Region, n (%)		
EU + UK	289 (51)	284 (50)
Europa aber nicht EU + Russland	233 (41)	239 (42)
Nordamerika	32 (6)	24 (4)
andere	13 (2)	19 (3)
EDSS zu Studienbeginn, Median [Q1; Q3]	2,5 [1,5; 3,5]	2,5 [1,5; 3,5]
Gd-anreichernde T1-Läsionen, n (%)		
ja	226 (40)	256 (45)
nein	341 (60)	308 (55)
Anzahl Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn, n (%)		
0	20 (4)	28 (5)
1	416 (73)	390 (69)
2	105 (19)	123 (22)
3	22 (4)	19 (3)
≥ 3	4 (1)	5 (1)
Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)		
0	6 (1)	9 (2)
1	277 (49)	270 (48)
2	205 (36)	197 (35)
3	57 (10)	61 (11)
≥ 3	22 (4)	28 (5)
Zeit zwischen Auftreten erster MS-Symptome und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,6 (6,8)	7,7 (6,8)
Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,3 (5,2)	4,8 (5,6)
MS-Verlaufsform, n (%)		
RRMS	552 (97)	552 (98)
SPMS	15 (3)	14 (2)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ponesimod N ^a = 567	Teriflunomid N ^a = 566
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie ^b , n (%)		
ja	243 (43)	245 (43)
nein	324 (57)	321 (57)
Therapieabbruch, n (%)	94 (17)	93 (16)
Studienabbruch, n (%)	77 (14)	71 (13)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Jegliche Vorbehandlung vor Randomisierung; in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung wurden 213 (38 %) der Patientinnen und Patienten im Ponesimod-Arm vs. 211 (37 %) im Teriflunomid-Arm mit krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; m: männlich; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose; w: weiblich</p>		

Die Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ist ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 37 Jahre alt, fast ausschließlich weißer Abstammung und aus Europa, die Hälfte aus Ländern der EU. Frauen waren fast doppelt so häufig vertreten wie Männer.

Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn zum Großteil keine schweren körperlichen Einschränkungen mit einem EDSS-Score von im Median 2,5. Etwas mehr als 2 Drittel der Population hatte im letzten Jahr vor Studienbeginn 1 Schub, ca. 20 % 2 Schübe und etwa 4 % 3 Schübe. Innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn hatten dagegen knapp 50 % der Patientinnen und Patienten 1 Schub, etwas mehr als 1 Drittel 2 Schübe und etwa 10 % 3 Schübe. Die Patientinnen und Patienten wurden im Mittel ca. 4,6 Jahre vor Randomisierung mit multipler Sklerose (MS) diagnostiziert, die ersten Krankheitssymptome lagen bereits über 7 Jahre zurück. Der Krankheitsverlauf entspricht fast ausschließlich der schubförmig-remittierenden MS (RRMS), nur vereinzelt zeigte sich eine sekundär progrediente MS (SPMS). Vor Studieneinschluss waren 43 % der Patientinnen und Patienten mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt.

Etwa 17 % der Patientinnen und Patienten setzten die Studienmedikation vor Ende der geplanten Behandlungsdauer ab, 14 % brachen die Teilnahme an der Studie insgesamt ab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nach eigener Angabe hat der pU die Patientencharakteristika Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere der Studie OPTIMUM mit Registerdaten von MS-Patientinnen

und -Patienten verglichen, die für den deutschen Versorgungskontext verfügbar sind [14]. Aus Sicht des pU zeigt der Vergleich der Studien- und Registerdaten, dass die Studienpopulation zu Studienbeginn in Hinblick auf diese demografischen Merkmale übertragbar ist. Das Durchschnittsalter in der Studie OPTIMUM sei etwas geringer als für das zitierte Register angegeben, allerdings sei das Alter in der Studie OPTIMUM auf maximal 55 Jahre begrenzt gewesen. Zusätzlich sei ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie in europäischen Zentren rekrutiert worden. Der pU sieht daher keine Hinweise auf signifikante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
OPTIMUM	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a. hohe Anzahl an Protokollverletzungen, die u. a. die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen (z. B. Abweichungen bei EDSS-Beurteilungen, nicht durchgeführte notwendige Überwachungsmaßnahmen) EDSS: Expanded Disability Status Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie OPTIMUM als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die hohe Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie, die insbesondere auch die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt ‚Studiendurchführung‘ im vorliegenden Abschnitt oben).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert, operationalisiert über die jährliche Schubrate)
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen)
 - Schweregrad der Behinderung (erhoben anhand Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC])
 - Fatigue (erhoben anhand Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis [FSIQ-RMS] bzw. Patient Global Impression of Severity [PGI-S])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Bradykardie (bevorzugter Begriff [PT], UE)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) ^b	Bestätigte Behinderungsprogression ^c (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^d	Fatigue		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Bradykardie (PT, UE)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Alopezie (PT, UE)	
FSIQ-RMS					PGIS								
OPTIMUM	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. operationalisiert über die jährliche Schubrate; definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt
c. definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen
d. Die validierte Version des Instruments umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition).
e. Die Ergebnisse für den Fragebogen FSIQ-RMS sind nicht verwertbar, da in der Studie Probleme mit der Erhebung des Fragebogens bestanden, die zu einem hohen Anteil fehlender Werte führten (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1).

9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Schweregrad der Behinderung (erhoben anhand MSFC): Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der MSFC-z-Score wird gemäß Manual [15] aus den Ergebnissen des Timed 25-Foot Walk (T25-FW) Test zur Erfassung der Gehfähigkeit, des 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Erfassung der Koordination sowie des Paced Serial Addition Test (PASAT-3) zur Beurteilung der Kognition berechnet. Der pU legt zusätzlich zum MSFC auch Ergebnisse zum Symbol Digit Modalities Test (SDMT) vor. Der SDMT ist ein Test zur Messung der Aufmerksamkeit und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei MS, der mitunter im Rahmen des MSFC als Ersatz für den PASAT-3 eingesetzt wird. In der Studie OPTIMUM wurden sowohl der SDMT

als auch der PASAT-3 erhoben, wobei der PASAT-3 als Komponente in die Auswertungen des MSFC eingeht. Diese Auswertungen zum MSFC werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, um den Schweregrad der Behinderung abzubilden. Damit wird die kognitive Beeinträchtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits über die Berücksichtigung des PASAT-3 als Komponente des MSFC berücksichtigt. Auf die Darstellung der Ergebnisse zum SDMT wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher verzichtet.

Fatigue (erhoben anhand FSIQ-RMS bzw. PGI-S)

Der FSIQ-RMS ist ein Fragebogen, der zur Messung der Fatigue-bezogenen Symptomatik sowie deren Auswirkungen auf das tägliche Leben von Patientinnen und Patienten mit RMS entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 4 Subskalen, deren Ergebnisse der pU in Modul 4 A des Dossiers darstellt und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Die Symptomskala erfasst die Schwere der Fatigue-bezogenen Symptome, die anderen 3 Subskalen (vom pU in Modul 4 A des Dossiers als Impact-Subdomänen bezeichnet) bilden unterschiedliche Aspekte der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ab [16]. Grundsätzlich wären Auswertungen zum FSIQ-RMS für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Allerdings sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum FSIQ-RMS für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund von Problemen bei der Erhebung des Fragebogens im Rahmen der Studie OPTIMUM nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Die Patientinnen und Patienten mussten den Fragebogen in der Studie je Erhebungszeitpunkt über einen Zeitraum von 7 Tagen ausfüllen. In den ersten 6 Tagen dieser Erhebung wurden ausschließlich die Fragen zur Symptomskala erhoben. Am 7. Tag der Erhebung wurden zusätzlich auch die weiteren 3 Subskalen zur Beeinträchtigung durch die Fatigue-bezogenen Symptome erhoben. Für die Symptomskala sind Auswertungen in Form eines wöchentlichen Symptom-Scores nur dann möglich, wenn für mindestens 4 von 7 Tagen Erhebungen vorliegen. Für die Subskalen zur Beeinträchtigung liegt hingegen nur 1 Erhebung vor.

Die Ergebnisse zu allen Skalen weisen bereits zu Studienbeginn eine hohe Anzahl fehlender Werte auf (Symptomskala: ca. 17 % der Patientinnen und Patienten; Subskalen zur Beeinträchtigung: jeweils ca. 36 % Patientinnen und Patienten). Im Studienverlauf nahmen die fehlenden Werte weiter zu, mit etwa 32 % der Patientinnen und Patienten für die Symptomskala und 43 % für die weiteren Subskalen zur Beeinträchtigung zu Woche 108. Die deutlich unterschiedlichen Rückläufe für die verschiedenen Subskalen des Fragebogens deuten auf ein Problem bei der Erhebung des Fragebogens über einen Zeitraum von 7 Tagen in der Studie hin, da die Subskalen zur Beeinträchtigung im Gegensatz zur Symptomskala nur am 7. Tag erhoben wurden und sich für diese Skalen bereits zu Studienbeginn deutlich geringere Rückläufe zeigen. Dies wird durch Angaben aus dem Bewertungsbericht der FDA gestützt, aus denen hervorgeht, dass die Rückläufe bereits für die Erhebung der Symptomskala zu Studienbeginn über 7 Tage stark abgenommen haben von ca. 96 % an Tag 1, über 83 % an Tag 4, bis 58 % an Tag 7 [11]. Dies weist darauf hin, dass der hohe Anteil an fehlenden Werten für den FSIQ-RMS dadurch bedingt ist, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten die Erhebung des Fragebogens über 7 aufeinanderfolgende Tage hinweg nicht vollständig absolviert. Potenziell könnten insbesondere

Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Fatigue davon betroffen sein. Diese Patientengruppe könnte bei Auswertungen im Vergleich zu Studienbeginn dann nicht berücksichtigt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum FSIQ-RMS daher nicht geeignet. Alternativ werden Auswertungen zum Endpunkt Fatigue erhoben mittels PGI-S herangezogen.

Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von MS (Work Productivity and Activity Impairment aufgrund von MS [WPAI:MS])

Der Work Productivity and Activity Impairment aufgrund von MS (WPAI:MS) ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von MS. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu einer einzelnen Frage des WPAI:MS zur Erhebung der Einschränkungen der täglichen Aktivität aufgrund von MS vor. Diese einzelne Frage bildet das Konzept der Einschränkungen der täglichen Aktivität jedoch nicht besser ab, als die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2, der eine körperliche und psychische Komponente umfasst. Die vom pU vorgelegte Auswertung zu Einschränkungen der täglichen Aktivität auf Basis des WPAI:MS wird daher nicht herangezogen.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zur Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) als Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen heran und begründet dies damit, dass Patientinnen und Patienten mit MS häufig unter Depressionen als Komorbidität der MS leiden. Der pU legt allerdings keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass der C-SSRS für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit MS validiert ist. Der C-SSRS wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) ^b	Bestätigte Behinderungsprogression ^c (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^d	FSIQ-RMS	PGI-S	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Bradykardie (PT, UE)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Alopezie (PT, UE)	
OPTIMUM	H	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	- ^f	H ^e	H ^{e, g}	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. operationalisiert über die jährliche Schubrate; definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt</p> <p>c. definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkten bei Patienten mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Patienten mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>d. Die validierte Version des Instruments umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition).</p> <p>e. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufgrund hoher Anzahl von Protokollverletzungen, die u. a. die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen (z. B. Abweichungen bei EDSS-Beurteilungen, nicht durchgeführte notwendige Überwachungsmaßnahmen, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>f. Die Ergebnisse für den Fragebogen FSIQ-RMS sind nicht verwertbar, da in der Studie Probleme mit der Erhebung des Fragebogens bestanden, die zu einem hohen Anteil fehlender Werte führten (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>g. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten (ca. 10 % zu Studienbeginn, > 20 % bis Studienende)</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; H: hoch; N: niedrig; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen, die insbesondere auch die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen, ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie OPTIMUM hoch (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.3.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkte der Studie ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des SF-36v2, liegt zusätzlich ein hoher Anteil fehlender Werte vor (ca. 10 % zu Studienbeginn, > 20 % bis Studienende), der ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt beiträgt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die Studie OPTIMUM umfasst neben Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung auch eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Auch wenn der Anteil dieser Patientengruppe an der Studienpopulation mit 7 % gering ist, bleibt dennoch unklar, ob die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Patientinnen und Patienten übertragbar sind (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2). Zudem wird für die Studie OPTIMUM aufgrund einer hohen Anzahl an Protokollabweichungen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch angesehen, da unklar bleibt, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie OPTIMUM auswirken (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.3.2). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie OPTIMUM können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang E dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
OPTIMUM					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	565	0 (0)	566	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,16]; 0,212
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS) ^{c, d}					
Verbesserung ^e	567	58 (10,2)	566	66 (11,7)	0,88 [0,63; 1,22]; 0,533
Verschlechterung ^f	567	65 (11,5)	566	103 (18,2)	0,63 [0,47; 0,84]; 0,001
SF-36v2, psychischer Summenscore (MCS) ^{c, d}					
Verbesserung ^e	567	116 (20,5)	566	122 (21,6)	0,95 [0,76; 1,19]; 0,683
Verschlechterung ^f	567	132 (23,3)	566	133 (23,5)	0,99 [0,80; 1,22]; 0,957
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	565	502 (88,8)	566	499 (88,2)	–
SUEs	565	49 (8,7)	566	46 (8,1)	1,07 [0,73; 1,57]; 0,821
Abbruch wegen UEs	565	49 (8,7)	566	34 (6,0)	1,44 [0,95; 2,20]; 0,097
Bradykardie (PT, UEs)	565	4 (0,7)	566	0 (0)	– ^{g, h} ; 0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	565	7 (1,2)	566	4 (0,7)	1,75 [0,52; 5,96] ^g ; 0,530
Alopezie (PT, UEs)	565	18 (3,2)	566	72 (12,7)	0,25 [0,15; 0,41]; < 0,001
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar</p> <p>d. Ca. 10 % fehlende Werte zu Studienbeginn; diese werden vermutlich als Patientinnen und Patienten ohne Ereignis gezählt; genaue Angaben hierzu, auch zum Umgang mit fehlenden Werten im Studienverlauf, liegen im Dossier des pU nicht vor</p> <p>e. Die klinisch relevante Verbesserung ist definiert als Zunahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998)</p> <p>f. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. um $\geq 10,05$ Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte für MCS und 4 bis 71 Punkte für PCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998)</p> <p>g. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet</p> <p>h. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
OPTIMUM							
Morbidität							
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) ^b							
jährliche Schubrate	567	242	0,20 [0,17; 0,23]	566	344	0,29 [0,25; 0,33]	0,69 [0,57; 0,85]; < 0,001
<p>a. Jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1; ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable</p> <p>b. definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
OPTIMUM					
Morbidity					
<i>bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)^b</i>					
<i>Zeit bis zum 1. bestätigten Schub bis Studienende (ergänzend dargestellt)</i>	567	<i>n. e.</i> 166 (29,3)	566	<i>n. e.</i> 223 (39,4)	0,75 [0,61; 0,92]; 0,005
bestätigte Behinderungs- progression (EDSS-basiert) ^c	567	<i>n. e.</i> 46 (8,1)	566	<i>n. e.</i> 56 (9,9)	0,84 [0,57; 1,24]; 0,373
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell vermutlich stratifiziert nach EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schüben 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1; ≥ 2). Letztere Stratifizierungsvariable war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.</p> <p>b. definiert als ein Anstieg von $\geq 0,5$ Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann $\geq 1,0$ Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von $\geq 1,0$ Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von $\geq 2,0$ Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt</p> <p>c. definiert als ein Anstieg von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 0,5 Punkten bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\geq 5,5$ zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 108 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 108 MW (SE) ^b	
OPTIMUM							
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung							
MSFC-z-Score ^c	471	0,00 (0,72)	0,03 (0,02)	470	0,00 (0,73)	-0,04 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12]; 0,006 Hedges' g: 0,18 [0,05; 0,31]
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten]) ^c	472	48,14 (10,57)	1,51 (0,27)	472	48,16 (10,83)	0,90 (0,27)	0,61 [-0,13; 1,35]
Koordination (9-HPT [Sekunden]) ^d	474	23,59 (13,11)	-0,15 (0,14)	473	22,90 (6,60)	0,79 (0,14)	-0,94 [-1,34; -0,55]
Gehfähigkeit (T25-WT [Sekunden]) ^d	473	5,86 (2,85)	0,35 (0,11)	471	5,87 (2,95)	0,25 (0,11)	0,10 [-0,21; 0,40]
Fatigue							
PGI-S ^{d, e}	520 ^f	3,20 (2,38)	0,33 (0,09)	519 ^f	3,25 (2,32)	0,49 (0,09)	-0,15 [-0,35; 0,05]; 0,131
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten für die anhand von Angaben in den Studienunterlagen zu Woche 108 Ergebnisse vorlagen. Ob in die Berechnung der Effektschätzung auch frühere Messzeitpunkte eingingen, ist unklar. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenunterschied): MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung × Visite und Ausgangswert × Visite als feste Effekte; sowie Ausgangswert, EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb 2 Jahre vor Randomisierung (ja; nein) und Anzahl an Schüben 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1; ≥ 2) als Kovariaten; Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die Anzahl der Schübe im Jahr vor Randomisierung (≤ 1, ≥ 2) als Kovariate in die Berechnung einging; diese war laut statistischem Analyseplan (SAP) bei dem Endpunkt Schweregrad der Behinderung nicht Teil des Modells. Der pU liefert keine Begründung für das vom SAP abweichende Vorgehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ponesimod.</p> <p>e. mittlere Änderung über den gesamten Studienverlauf</p> <p>f. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Folgewert</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T25W: Timed 25-Foot Walk</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

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)

Operationalisierung

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe heran, darunter die jährliche Schubrate und die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt operationalisiert über die jährliche Schubrate bis Studienende herangezogen. Die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub bis Studienende erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese Operationalisierung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nur ergänzend dargestellt.

Ergebnisse

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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

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)

Operationalisierung

Der pU legt für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des MSFC-z-Score, Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen über den gesamten Studienverlauf

sowie Auswertungen zu Woche 108 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Woche 108 herangezogen, die den Schweregrad der Behinderung zum Ende der Behandlung abbilden.

Ergebnisse

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des 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)

Operationalisierung

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

Ergebnisse

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben anhand des 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

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie OPTIMUM anhand des SF-36v2 erhoben. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu Responderanalysen sowohl bezogen auf eine Verbesserung als auch auf eine Verschlechterung gegenüber Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit RMS, die noch nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, ist grundsätzlich sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf denkbar. Für die Patientinnen und Patienten in der Studie OPTIMUM zeigte sich bei annähernd gleich vielen Patientinnen und Patienten eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung im Studienverlauf. Zudem erlauben die Werte zu Studienbeginn bei einem wesentlichen Teil der Studienpopulation eine Entwicklung in beide Richtungen (siehe Anhang C). In der vorliegenden Datensituation werden daher beide Operationalisierungen berücksichtigt und die Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Ergebnisse

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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

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

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

Abbruch wegen UEs

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)
- EDSS-Score zu Studienbeginn (≤ 3,5 vs. > 3,5)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der Studie OPTIMUM nicht für alle Endpunkte präspezifiziert. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung vor.

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 mindestens 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.

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid, für die die genannten Kriterien zutreffen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Ponesimod		Teriflunomid		Ponesimod vs. Teriflunomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
OPTIMUM						
gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS) ^b						
Verbesserung ^c						
Alter						
< 40 Jahre	349	43 (12,3)	342	35 (10,2)	1,20 [0,79; 1,83]	0,530
≥ 40 Jahre	218	15 (6,9)	224	31 (13,8)	0,50 [0,28; 0,90]	0,017
Gesamt					Interaktion:	0,017
Verschlechterung ^d						
EDSS-Score zu Studienbeginn ^e						
≤ 3,5	472	48 (10,2)	474	89 (18,8)	0,54 [0,39; 0,75]	< 0,001
> 3,5	95	17 (17,9)	92	14 (15,2)	1,18 [0,62; 2,25]	0,682
Gesamt					Interaktion:	0,021
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])						
b. Fehlende Werte zu Studienbeginn werden vermutlich als Patientinnen und Patienten ohne Ereignis gezählt; genaue Angaben hierzu, auch zum Umgang mit fehlenden Werten im Studienverlauf, liegen im Dossier des pU nicht vor.						
c. Die klinisch relevante Verbesserung ist definiert als Zunahme um ≥ 10,05 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 4 bis 71 Punkte, ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).						
d. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 10,05 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 4 bis 71 Punkte, ermittelt anhand der Normstichprobe von 1998).						
e. EDSS-Scores zu Studienbeginn wie im eCRF erfasst						
EDSS: Expanded Disability Status Scale; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; KI: Konfidenzintervall; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; T25-FW: Timed 25-Foot Walk						

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
OPTIMUM							
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)^b							
jährliche Schubrate							
EDSS-Score zu Studienbeginn ^c							
≤ 3,5	472	157 ^d	0,16 [0,13; 0,19]	474	268 ^d	0,27 [0,23; 0,32]	0,59 [0,47; 0,74]; < 0,001
> 3,5	95	85 ^d	0,47 [0,36; 0,60]	92	76 ^d	0,41 [0,32; 0,54]	1,13 [0,78; 1,64]; 0,525
Gesamt	Interaktion:						0,009
<p>a. jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn (≤ 3,5; > 3,5), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl an Schüben 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1; ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable</p> <p>b. definiert als ein Anstieg von ≥ 0,5 Punkten (es sei denn, EDSS war zuvor bei 0, dann ≥ 1,0 Punkte erforderlich) oder eine Erhöhung von ≥ 1,0 Punkten in mindestens 2 funktionellen Systemen, oder ein Anstieg von ≥ 2,0 Punkten in mindestens 1 funktionellen System (außer Blase/Darm und zerebrales Nervensystem), nach vorher klinisch stabiler Bewertung und sofern der Anstieg mit den Symptomen der Patientin / des Patienten übereinstimmt</p> <p>c. EDSS-Scores zu Studienbeginn wie im eCRF erfasst</p> <p>d. Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen; in Modul 4 A sind für die Subgruppe EDSS ≤ 3,5 45 vs. 84 Schübe angegeben, für die Subgruppe EDSS > 3,5 28 vs. 22 Schübe</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Morbidity

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS-Score zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score ≤ 3,5 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ponesimod. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score ≤ 3,5 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score > 3,5 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid ist für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score > 3,5 für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2, physischer Summenscore (PCS)

Für den PCS des SF-36v2 zeigen sich bei Betrachtung der Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung gegenüber Studienbeginn jeweils Effektmodifikationen für unterschiedliche Merkmale.

Für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ponesimod. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre zeigt sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Auswertungen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS-Score zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ponesimod. Für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$ zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal EDSS ist konsistent zu der für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe beobachteten Effektmodifikation für dieses Merkmal. Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird daher nur die Effektmodifikation zum Merkmal EDSS berücksichtigt. 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 für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

2.5 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 [18].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Die Krankheitsschübe waren nur in Ausnahmefällen mit einer Hospitalisierung verbunden. In Modul 4 A des Dossiers zeigt der pU eine Auswertung für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schub, der zur Hospitalisierung führt. Derartige Schubereignisse ereigneten sich bei 0,2 % vs. 0,9 % der Patientinnen und Patienten, verglichen mit 29,3 % vs. 39,4 % für Schübe insgesamt. Darüber hinaus zeigte sich bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit Schüben keine Behinderungsprogression: bei ca. 9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie wurde eine Behinderungsprogression zu Studienende festgestellt. Der Endpunkt bestätigte Krankheitschübe wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ponesimod vs. Teriflunomid Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0,4 % RR: 0,20 [0,01; 4,16]; p = 0,212	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte Krankheitsschübe EDSS-Score zu Studienbeginn ≤ 3,5	jährliche Rate: 0,16 vs. 0,27 Ratenverhältnis: 0,59 [0,47; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
> 3,5	jährliche Rate: 0,47 vs. 0,41 Ratenverhältnis: 1,13 [0,78; 1,64]; p = 0,525	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
bestätigte Behinderungsprogression	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,57; 1,24]; p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung (MSFC z-Score)	Änderung zu Woche 108: 0,03 vs. -0,04 MD: 0,07 [0,02; 0,12]; p = 0,006 Hedges' g: 0,18 [0,05; 0,31] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PGI-S)	Änderung über gesamten Studienverlauf: 0,33 vs. 0,49 MD: -0,15 [-0,35; 0,05]; p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ponesimod vs. Teriflunomid Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS)		
Verbesserung um $\geq 10,05$ Punkte	10,2 % vs. 11,7 % RR: 0,88 [0,63; 1,22]; p = 0,533	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EDSS $\leq 3,5$: Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ▪ EDSS $> 3,5$: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte EDSS-Score zu Studienbeginn $\leq 3,5$	10,2 % vs. 18,8 % RR: 0,54 [0,39; 0,751]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
$> 3,5$	17,9 % vs. 15,2 % RR: 1,18 [0,62; 2,25]; p = 0,682	
SF-36v2, psychischer Summenscore (MCS)		
Verbesserung um $\geq 10,8$ Punkte	20,5 % vs. 21,6 % RR: 0,95 [0,76; 1,19]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um $\geq 10,8$ Punkte	23,3 % vs. 23,5 % RR: 0,99 [0,80; 1,22]; p = 0,957	
Nebenwirkungen		
SUEs	8,7 % vs. 8,1 % RR: 1,07 [0,73; 1,57]; p = 0,821	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	8,7 % vs. 6,0 % RR: 1,44 [0,95; 2,20]; p = 0,097	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Bradykardie (UEs)	0,7 % vs. 0 % RR: – ^d p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	1,2 % vs. 0,7 % RR: 1,75 [0,52; 5,96]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ponesimod vs. Teriflunomid Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Alopezie (UEs)	3,2 % vs. 12,7 % RR: 0,25 [0,15; 0,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>e. Das Konfidenzintervall wird aufgrund der asymptotischen Berechnung in diesem Fall als nicht hinreichend verlässlich für die Bestimmung des Ausmaßes angesehen; da zusätzlich aufgrund einer hohen Anzahl von Protokollverletzungen eine verminderte Aussagesicherheit der Ergebnisse vorliegt, kann das Ausmaß des höheren Schadens nicht quantifiziert werden.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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 Krankheitsschwere (EDSS-Score zu Studienbeginn $\leq 3,5$). Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ und Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$.

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

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $\leq 3,5$ aus der Bewertung von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradykardie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
EDSS: Expanded Disability Status Scale; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 $> 3,5$

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$ einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score $> 3,5$ aus der Bewertung von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradykardie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
EDSS: Expanded Disability Status Scale; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie OPTIMUM unabhängig vom EDSS-Score für alle Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ponesimod gegenüber Teriflunomid ableitet.

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

Die RMS stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ponesimod als erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [12].

In der vorliegenden Bewertung ist nur die folgende Patientengruppe zu betrachten, für die der G-BA am 02.12.2021 beschlossen hat, die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung vorläufig auszusetzen und das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung auf Basis des bereits übermittelten Dossiers zu beauftragen [19]:

- 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

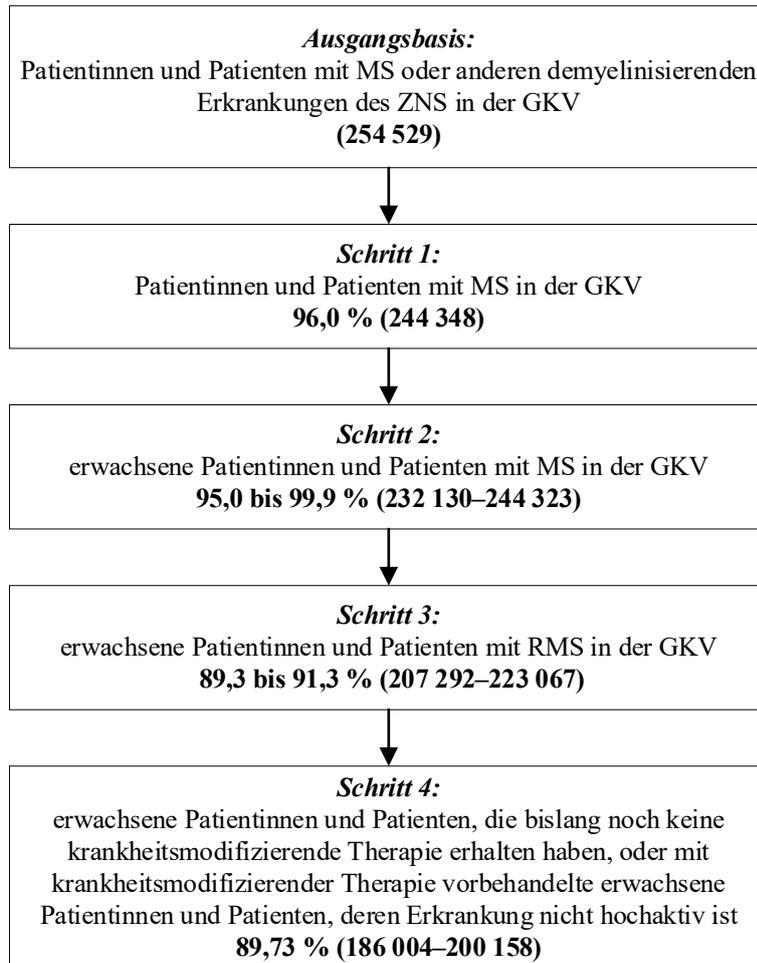
Analog zur vorangegangenen Bewertung wird davon ausgegangen, dass eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens 6 Monate umfasst. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt für die RMS einen Bedarf an einer Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen, damit eine für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten optimal abgestimmte Therapiewahl getroffen werden kann.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS; bis Ende 2019: Bundesversicherungsamt), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Laut pU wird im herangezogenen Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2019 die MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) 072 (Multiple Sklerose ohne Dauermedikation) und HMG 234 (Multiple Sklerose mit Dauermedikation) abgebildet [20]. Diese beinhalten die Diagnosecodes G35.- bis G37.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Anhand der Anzahl der Versichertentage in HMG 072 und HMG 234 berechnet der pU unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im Jahr

2019 durchgängig 365 Tage versichert waren, eine Anzahl von 254 529 Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in der GKV.

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz aus und überträgt die Zahlen aus dem Jahr 2019 auf das Jahr 2021.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose (G35.- gemäß ICD-10-GM) an allen Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS verweist der pU auf das Dossier zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 [21], in dem auf Basis einer Anfrage an das BAS ein Anteil von 4 % für Patientinnen und Patienten mit einer anderen demyelinisierenden Erkrankung für das Jahr 2010 berichtet wurde. Dementsprechend setzt er für Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose an allen Patientinnen und Patienten in den HMG 072 und HMG 234 einen Anteil von 96,0 % an und berechnet somit eine Anzahl von 244 348 Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die weitere Eingrenzung der Zielpopulation auf Erwachsene zieht der pU zum einen eine von Celgene AG beauftragte Analyse des MS-Registers des NeuroTransData(NTD)-Verbundes heran, die im Dossier zu Ozanimod bereits herangezogen wurde [22].

Auf Basis der Auswertung des NTD-Registers setzt der pU eine Obergrenze von 99,9 % für den Anteil der Erwachsenen an allen Patientinnen und Patienten mit MS aus dem vorherigen Schritt an.

Zum anderen stützt sich der pU auf ein narratives Review von Stark et al. (2009) [23], in dem berichtet wird, dass sich die MS in ca. 3 bis 5 % der Fälle vor dem 16. Geburtstag entwickelt. Dementsprechend setzt der pU eine Untergrenze von 95 % für den Anteil der Erwachsenen an allen Patientinnen und Patienten mit MS aus dem vorherigen Schritt an.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 232 130 bis 244 323 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS in der GKV

Die RMS umfasst die 2 Verlaufsformen schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS). Der pU verwendet eine Spanne von 89,3 % bis 91,3 % für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS in der GKV.

Für die Untergrenze zieht der pU die Daten des Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. (DMSG) heran. Das Register wurde im Jahr 2001 durch den Bundesverband der DMSG initiiert. Zuletzt wurden jährlich knapp 15 000 Patientinnen und Patienten durch die

von der DMSG ausgezeichneten Zentren erfasst. Auf Basis der Daten aus dem Jahr 2019 beträgt der Anteil von Patientinnen und Patienten mit RMS 89,3 % [24].

Für die Obergrenze berücksichtigt der pU eine Publikation von Weih et al. (2020) auf Basis der Daten des NTD-Registers für die Jahre 2010 bis 2018 und ermittelt einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit RMS von 91,3 % [14].

Übertragen auf das Ergebnis des vorangegangenen Schritts berechnet der pU eine Anzahl von 207 292 bis 223 067 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RMS in der GKV.

Schritt 4: weitere Eingrenzung der Zielpopulation

Anschließend grenzt der pU die Population aus dem vorherigen Schritt gemäß der oben benannten Fragestellung weiter ein auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Für diesen Schritt bestimmt der pU zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Hierfür berücksichtigt er die Angaben im Dossier zu Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 [25]. Dort beauftragte die Roche Pharma AG eine Auswertung der Daten im NTD-Register. Im Rahmen der Analyse wurde laut dem Dossier von Ocrelizumab [25] eine hohe Krankheitsaktivität darüber definiert, dass Patientinnen und Patienten trotz einer kontinuierlichen Behandlung von mindestens 6 Monaten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine Krankheitsaktivität in Form eines Schubes und / oder einer Gadolinium anreichernden Läsion aufwiesen. Vor dem Indexereignis (Schub oder Gadolinium aufnehmender Herd) durfte maximal 2 Monate keine krankheitsmodifizierende Therapie erfolgen.

Unter Verwendung dieser Operationalisierung bestimmt der pU einen Anteil von 10,27 % für Patientinnen und Patienten, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie und im Umkehrschluss einen Anteil von 89,73 % für oben genannte Patientengruppe. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU somit eine Anzahl von 186 004 bis 200 158 Patientinnen und Patienten in der GKV für die hier betrachtete Fragestellung.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten überschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert:

Zu Schritt 2

Die vom pU für die Herleitung der Untergrenze herangezogene Publikation von Stark et al (2009) [23] wurde bereits in vorangegangenen Verfahren in diesem Indikationsgebiet

verwendet [26]. Von den in der Publikation zitierten Quellen bezieht sich eine Quelle auf Deutschland, in der Daten aus einer einzelnen Klinik für die Jahre 1975 bis 1991 ausgewertet wurden [27]. In Anbetracht der aktuelleren und breiteren Datenbasis der Auswertung des NTD-Registers [22] sowie weiteren Quellen mit Angaben zur Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit MS in Deutschland [28,29] ist der Anteil Erwachsener eher im oberen Bereich der Spanne zu erwarten.

Zu Schritt 3

Der pU verwendet eine Spanne von 89,3 % [24] bis 91,3 % [14] für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS in der GKV. Im Vergleich zu den Angaben aus dem Dossier zu Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 (73,1 %) [25] liegt die vorliegende Angabe höher. Die Annahme höherer Anteilswerte erscheint jedoch plausibel. Auch die aktuelle Publikation Flachenecker et al. (2020) auf Basis der Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der DMSG berichtet einen Anteil von 90,3 % [30].

Zu Schritt 4

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz krankheitsmodifizierender Therapie von 10,27 % auf Basis der Angaben aus dem Dossier zu Ocrelizumab ist – wie bereits in der entsprechenden Dossierbewertung [26] erläutert – mit Unsicherheit behaftet. Diese resultiert insbesondere daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert, worauf der pU selbst hinweist. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben.

Ausgehend von der Anzahl der Erwachsenen mit RMS subtrahiert der pU den Anteil der Patientengruppe mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (10,27 %) und geht davon aus, dass die verbleibende Population Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung abbildet, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Dieses Vorgehen ist nicht vollständig nachvollziehbar, da er die Zielpopulation nicht explizit weiter auf Erwachsene mit aktiver RMS eingeschränkt hat. Daher ist der von ihm ermittelte Anteil von 89,73 % für diese Patientengruppe insgesamt überschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten nach dem Subgruppenmerkmal ($EDSS \leq 3,5$ und $EDSS > 3,5$) unterteilt.

Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor. Anhand der Angaben in Modul 4 A zur Zulassungsstudie OPTIMUM lassen sich Anteilswerte von ca. 83,5 % für die Subgruppe mit $EDSS \leq 3,5$ zu Studienbeginn und ca. 16,5 % für die Subgruppe mit $EDSS > 3,5$ zu Studienbeginn ableiten. Aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0 bis 5,5 zu Studienbeginn, sind diese Anteilswerte nur eingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland übertragbar.

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 Ponesimod folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- 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

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat macht der pU Angaben für unterschiedliche Präparate sowie für IFN- β 1a für unterschiedliche Darreichungsformen. In der nachfolgenden Bewertung wird jeweils das wirtschaftlichste Präparat bzw. die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt. Für Dimethylfumarat sind in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten enthalten, da diese Therapie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie war.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ponesimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [12,13,31-34].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ponesimod entsprechen der Fachinformation [12].

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet der pU den Verbrauch auf Basis der Daily Defined Dose (DDD). Für IFN-β 1a, IFN-β 1b, Ocrelizumab und Teriflunomid entsprechen diese dem Verbrauch auf Basis der Angaben in der Fachinformation [13,31,33,34]. Für Glatirameracetat ergibt sich auf Basis der Fachinformation ein geringer Verbrauch als vom pU berechnet [32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ponesimod geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder. Bei IFN-β 1a stellt der pU die Kosten der Packung Avonex 30 µg à 12 Stück dar. Mit Avonex 30 µg à 4 Stück ist jedoch eine wirtschaftlichere Packung verfügbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Teriflunomid vernachlässigt er u. a. die Überprüfung der Leberfunktion [13,31,33]. Außerdem berücksichtigt der pU für Ocrelizumab keine Kosten für Leistungen der praxisklinischen Betreuung sowie für eine Prämedikation mit Methylprednisolon und einem Antihistaminikum [34]. Für Letzteres ist der Fachinformation keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen [34].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt für Ocrelizumab.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 24 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ponesimod die Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 22 995,00 €. Diese sind plausibel.

Für IFN-β 1a, IFN-β 1b, Glatirameracetat und Teriflunomid beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Ocrelizumab beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für IFN-β 1a und für Glatirameracetat sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt bzw. da sich auf Basis der Angaben in der Fachinformation ein geringerer Verbrauch ergibt.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für IFN-β 1b, Ocrelizumab und Teriflunomid sind plausibel.

Für IFN-β 1a, IFN-β 1b, Teriflunomid und Ocrelizumab vernachlässigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Ocrelizumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Kontraindikationen für Ponesimod korrekt gemäß Fachinformation an [12], und macht keine quantitativen Angaben zur Höhe der Zahl von Patientinnen und Patienten mit diesen Kontraindikationen.

Der pU erläutert, dass aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen zu erwarten sei, dass die Behandlung mit Ponesimod nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht und eine vollständige Marktdurchdringung nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Ponesimod kann laut pU jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: 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.

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

Tabelle 23: 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
Ponesimod	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	186 004 bis 200 158	Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist nicht vollständig nachvollziehbar, da er die Zielpopulation nicht explizit weiter auf Erwachsene mit <u>aktiver</u> RMS eingeschränkt hat. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt daher eine Überschätzung dar.
	Patientinnen und Patienten mit EDSS ≤ 3,5	k. A.	In Modul 3 A finden sich keine Angaben für Patientinnen und Patienten mit EDSS ≤ 3,5 bzw. EDSS > 3,5. Aus der Zulassungsstudie OPTIMUM lassen sich Anteilswerte von ca. 83,5 % für die Subgruppe mit EDSS ≤ 3,5 und ca. 16,5 % für die Subgruppe mit EDSS > 3,5 ableiten, die sich jedoch nicht ohne Weiteres auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland übertragen lassen.
	Patientinnen und Patienten mit EDSS > 3,5	k. A.	
<p>a. Angabe des pU EDSS: Expanded Disability Status Scale; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ponesimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	22 995,00	0	0	22 995,00	Die angegebenen Arzneimittelkosten für Ponesimod sind plausibel. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für IFN-β 1a und für Glatirameracetat sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt bzw. da sich auf Basis der Angaben in der Fachinformation ein geringerer Verbrauch ergibt. Die angegebenen Arzneimittelkosten für IFN-β 1b, Ocrelizumab und Teriflunomid sind plausibel. Für IFN-β 1a, IFN-β 1b, Teriflunomid und Ocrelizumab vernachlässigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Ocrelizumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten gemäß Hilfstaxe.
IFN-β 1a		20 971,78	0	0	20 971,78	
IFN-β 1b		16 791,83	0	0	16 791,83	
Glatirameracetat		13 121,75	0	0	13 121,75	
Teriflunomid		13 118,10	0	0	13 118,10	
Dimethylfumarat		in Modul 3 A nicht angegeben				
Ocrelizumab		25 238,08	0	142,00	25 380,08	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige 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.

„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Dosierung und Art der Anwendung, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg Filmtabletten.

Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Fachinformation für PONVORY (Stand Mai 2021) und dem Risikomanagement-Plan entnommen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ponvory in den Verkehr gebracht wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Ponvory zu verschreiben, ein aktuelles Informationspaket für Angehörige der Heilberufe ausgehändigt wird, das Folgendes enthält:

- Angaben dazu, wo die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ponvory zu finden ist;*
- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe;*
- Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten;*
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung.*

Die zuvor genannten Maßnahmen zur Risikominimierung von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg Filmtabletten gehen auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige Identifizierte Risiken:

- *Bradyarrhythmie nach Einnahme der Erstdosis*
- *Makulaödem*
- *Bronchokonstriktion*

Wichtige potenzielle Risiken:

- *Schwere Leberschädigung*
- *Schwere opportunistische Infektionen inklusive PML*
- *Hautmalignome*
- *Malignome*
- *Reproduktive und embryofetale Toxizität*
- *Konvulsionen*
- *Unerwartete neurologische oder psychologische Symptome/Anzeichen (PRES, ADEN, atypische MS-Schübe)“*

5 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-83_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5159/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-a_D-702.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8078/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-a_D-702_TrG.pdf.
4. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Actelion Pharmaceuticals. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MULTIPLE sclerosis; Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis; study AC-058B301; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
7. Janssen Cilag. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MULTIPLE sclerosis; Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis; study AC-058B301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
8. Actelion. Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing MULTIPLE Sclerosis (OPTIMUM) [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644>.

9. Actelion Pharmaceuticals. Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to teriflunomide in subjects with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000540-10.
10. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2021; 78(5): 558-567. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.
11. Center for Drugs Evaluation and Research. Clinical Review(s); Application Number: 213498Orig1s000 [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213498Orig1s000MedR.pdf.
12. Janssen. Ponvory Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Sanofi Genzyme. Aubagio 7 mg Filmtabletten, Aubagio 14 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Weih M, Rossnagel F, Dikow H et al. Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im Register des ambulanten Netzwerkes NeuroTransData (NTD). Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88(6): 379-385. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1130-6222>.
15. Fischer JS, Amy JJ, Kniker JE et al. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC); Administration and Scoring Manual [online]. 2001 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://nmsscdn.azureedge.net/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_Forms.pdf.
16. Hudgens S, Schuler R, Stokes J et al. Development and Validation of the FSIQ-RMS: A New Patient-Reported Questionnaire to Assess Symptoms and Impacts of Fatigue in Relapsing Multiple Sclerosis. Value Health 2019; 22(4): 453-466. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.11.007>.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach §35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5159/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-a_D-702_BAnz.pdf.

20. Bundesamt für Soziale Sicherung. Jahresausgleichbescheid 2019 - Risikogruppenanteile. Erstellt am 16.11.2020. 2020.
21. sanofi-aventis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (AUBAGIO). Modul 3 A. Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose. Stand: 26.09.2013 [online]. 2013 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
22. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ozanimod (Zeposia). Modul 3A. Stand: 10.07.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf.
23. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157(1): 67-80. <https://dx.doi.org/10.1007/s00112-008-1915-4>.
24. M. S. Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Stand: August 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
25. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocrelizumab (OCREVUS). Modul 3A: Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). Stand: 10.01.2018 [online]. 2018 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Sindern E, Haas J, Stark E et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. Acta Neurol Scand 1992; 86(3): 280-284. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05086.x>.
28. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. Version 2 am 16.05.2018 mit Corrigendum S. 5 und 7. Versorgungsatlas-Bericht 2018; (17). <https://dx.doi.org/10.20364/VA-17.09>.
29. Frahm N, Peters M, Batzing J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. Eur J Neurol 2021; 28(9): 3173-3176. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15015>.
30. Flachenecker P, Eichstadt K, Berger K et al. [Multiple sclerosis in Germany: updated analysis of the German MS Registry 2014-2018]. Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88(7): 436-450. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0985-4124>.

31. Biogen Netherlands. Fachinformation AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand September 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Mylan Germany. Fachinformation CLIFT 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Novartis Europharm. Fachinformation Extavia. Stand: Oktober 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 27.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Roche Registration. Fachinformation Ocrevus. Stand: April 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Multiple Sclerosis AND (ponesimod OR ACT128800 OR ACT-128800 OR RG3477 OR RG-3477 OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Multiple sclerosis*) AND (ponesimod* OR ACT128800 OR ACT-128800 OR (ACT 128800) OR RG3477 OR RG-3477 OR (RG 3477) OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153 OR (JNJ 67896153))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
ponesimod OR ACT128800 OR ACT-128800 OR ACT 128800 OR RG3477 OR RG-3477 OR RG 3477 OR JNJ67896153 OR JNJ-67896153 OR JNJ 67896153

Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe nach Protokollversion, unter der die Randomisierung erfolgte

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid – Schuberhebung nach Protokollversion

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ponesimod			Teriflunomid			Ponesimod vs. Teriflunomid
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
OPTIMUM							
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate							
Protokollversion							
< Version 4	336	166 ^b	0,24 [0,20; 0,28]	328	198 ^b	0,29 [0,24; 0,34]	0,82 [0,64; 1,05]; 0,122
≥ Version 4	231	76 ^b	0,15 [0,12; 0,20]	238	146 ^b	0,29 [0,24; 0,36]	0,52 [0,38; 0,73]; < 0,001
Gesamt						Interaktion:	0,030
<p>a. jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$; $> 3,5$), Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung (ja; nein), Anzahl an Schübe 1 Jahr vor Randomisierung (≤ 1; ≥ 2); logarithmierte Beobachtungszeit als Offset-Variable</p> <p>b. Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und in den Studienunterlagen; in Modul 4 A sind für Protokollversion < 4 50 vs. 57 Schübe angegeben, für Protokollversion ≥ 4 23 vs. 49 Schübe</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

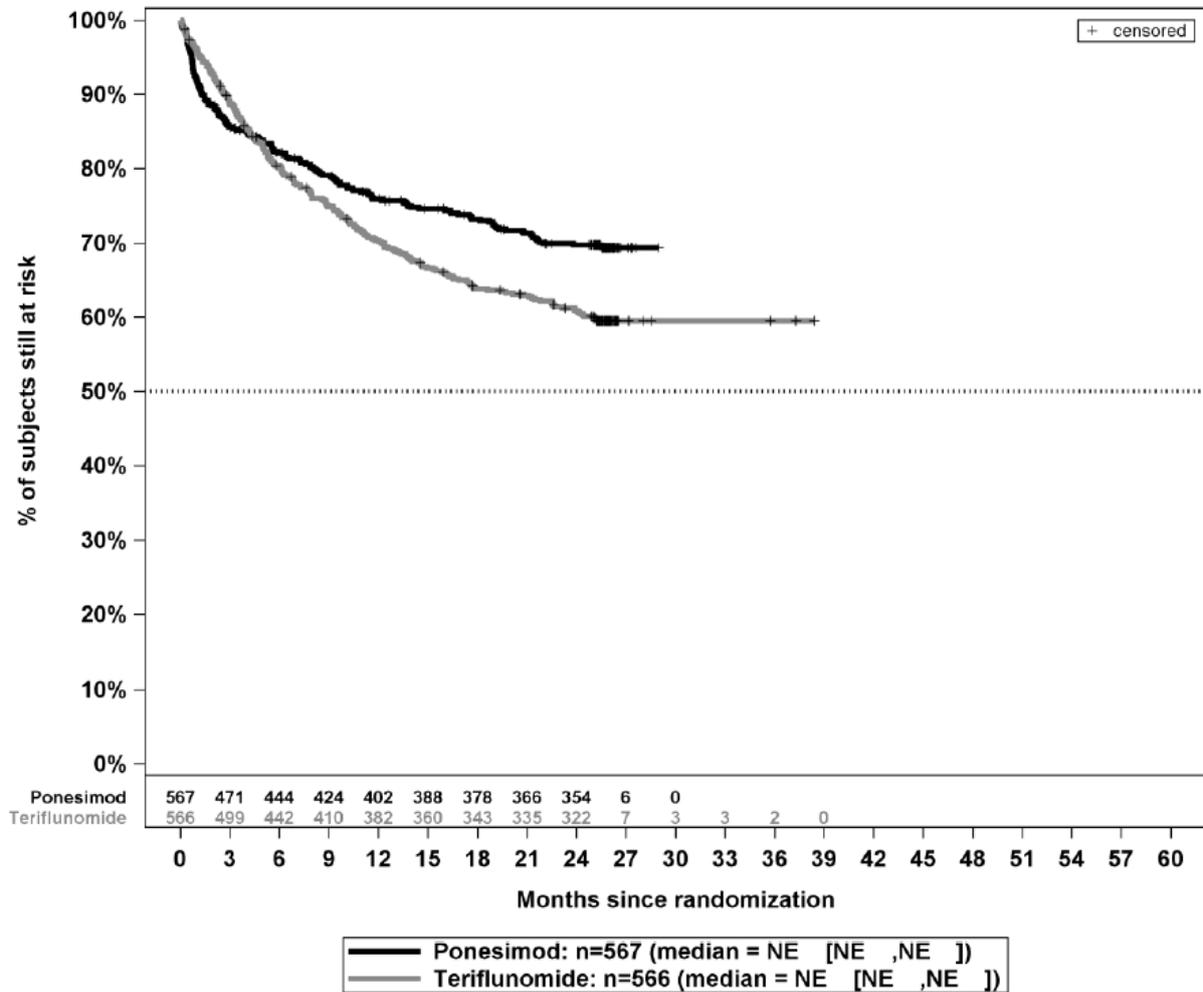


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub bis Studienende aus der Studie OPTIMUM (ergänzend dargestellt)

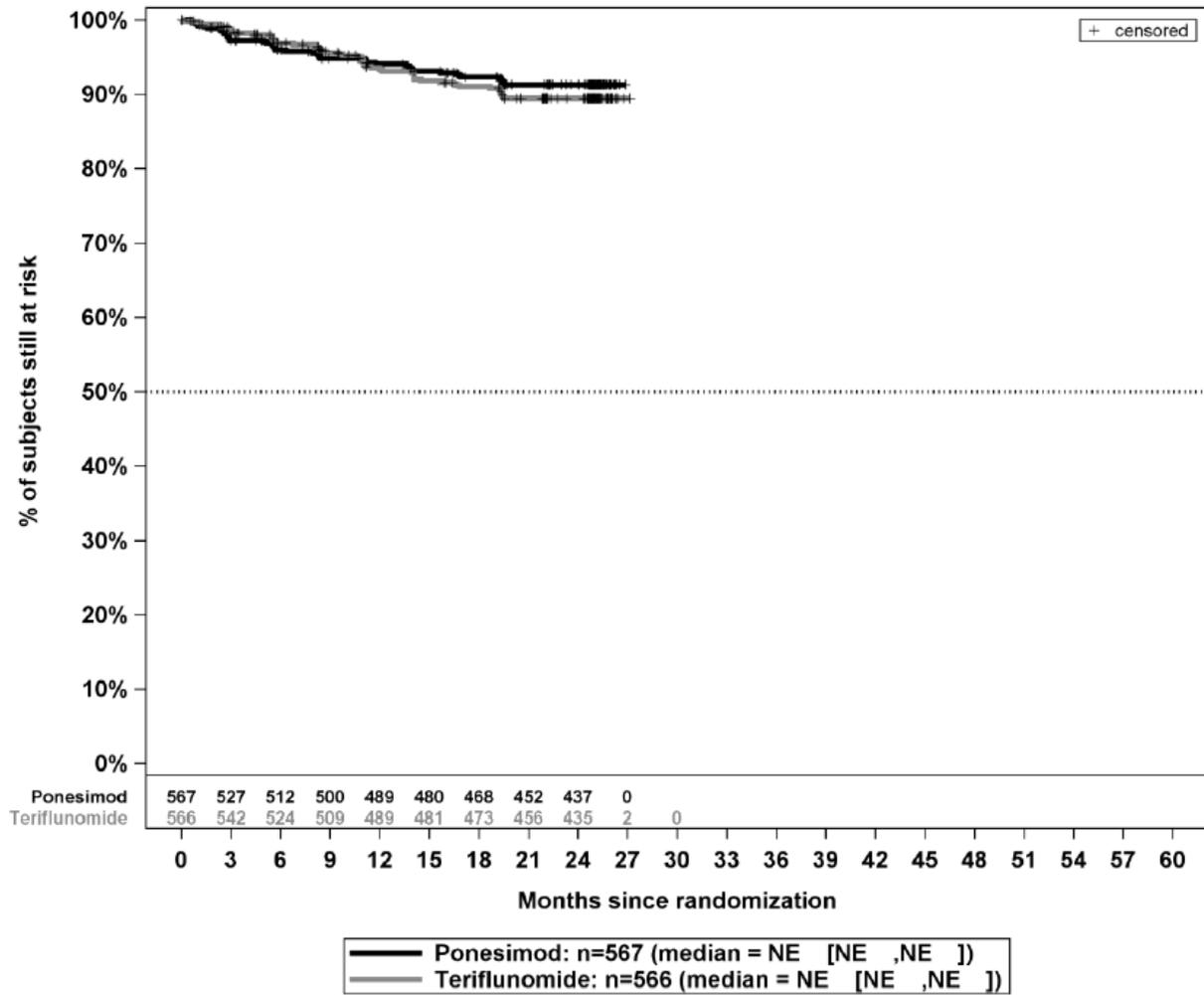


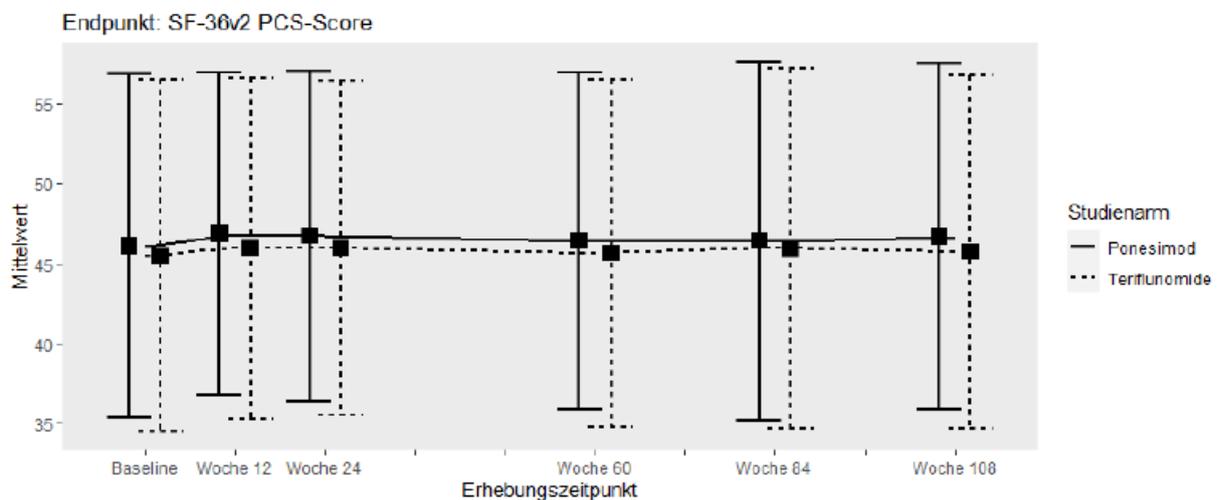
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (Bestätigung nach 24 Wochen) aus der Studie OPTIMUM

Anhang D Angaben zu Ergebnissen im Studienverlauf für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2

<i>OPTIMUM</i>	Ponesimod			Teriflunomid		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	567			566		
Baseline	512	46,44	9,774	511	45,96	9,501
Woche 12	509	46,06	9,555	499	45,97	9,262
Woche 24	485	46,88	9,498	492	45,41	9,985
Woche 60	469	46,85	9,810	480	45,64	9,891
Woche 84	440	46,96	9,957	442	45,70	9,962
Woche 108	436	46,97	9,811	426	45,71	9,993

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: not available (nicht verfügbar); PCS: Physical Component Summary Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SF-36v2: Short-Form Health Survey 36 Version 2
Quelle: CSR (67)

Abbildung 4: Werte für den PCS des SF-36v2 zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in der Studie OPTIMUM



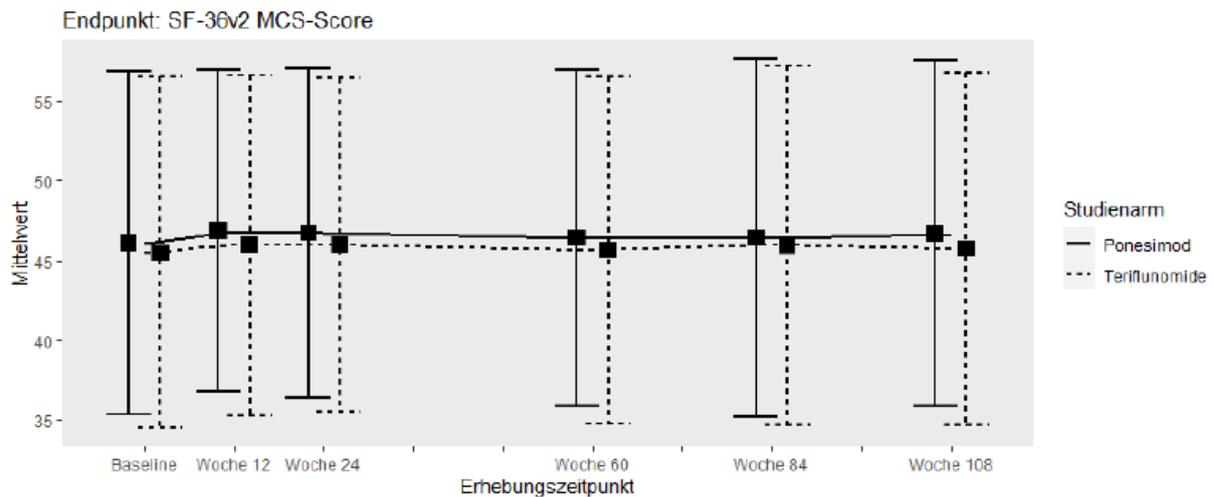
PCS: Physical Component Summary; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2

Abbildung 5: Verlaufswerte für den PCS des SF-36v2 in der Studie OPTIMUM

<i>OPTIMUM</i>	Ponesimod			Teriflunomid		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	567			566		
Baseline	512	46,10	10,746	511	45,49	11,006
Woche 12	509	46,86	10,056	499	45,97	10,670
Woche 24	485	46,71	10,324	492	45,97	10,483
Woche 60	469	46,38	10,528	480	45,63	10,878
Woche 84	440	46,41	11,218	442	45,94	11,262
Woche 108	436	46,68	10,831	426	45,72	11,022

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary Score; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Not available (nicht verfügbar); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SF-36v2: Short-Form Health Survey 36 Version 2
Quelle: CSR (67)

Abbildung 6: Werte für den MCS des SF-36v2 zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in der Studie OPTIMUM



MCS: Mental Component Summary; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2

Abbildung 7: Verlaufswerte für den MCS des SF-36v2 in der Studie OPTIMUM

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
OPTIMUM		
Gesamtrate UEs	502 (88,8)	499 (88,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	85 (15,0)	92 (16,3)
Asthenie	11 (1,9)	18 (3,2)
Ermüdung	34 (6,0)	37 (6,5)
Fieber	12 (2,1)	7 (1,2)
Augenerkrankungen	64 (11,3)	57 (10,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	25 (4,4)	12 (2,1)
Endokrine Erkrankungen	10 (1,8)	6 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	76 (13,5)	60 (10,6)
Dyspnoe	30 (5,3)	7 (1,2)
Husten	20 (3,5)	14 (2,5)
Schmerzen im Oropharynx	8 (1,4)	10 (1,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	28 (5,0)	34 (6,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	72 (12,7)	145 (25,6)
Alopezie	18 (3,2)	72 (12,7)
Ausschlag	8 (1,4)	14 (2,5)
Ekzem	3 (0,5)	11 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (5,0)	30 (5,3)
Harndrang	3 (0,5)	10 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (5,7)	34 (6,0)
Anämie	11 (1,9)	7 (1,2)
Neutropenie	6 (1,1)	13 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	142 (25,1)	174 (30,7)
Abdominalschmerz	12 (2,1)	18 (3,2)
Diarrhö	20 (3,5)	44 (7,8)
Dyspepsie	13 (2,3)	14 (2,5)
Erbrechen	11 (1,9)	18 (3,2)
Obstipation	17 (3,0)	21 (3,7)
Schmerzen Oberbauch	19 (3,4)	24 (4,2)
Übelkeit	43 (7,6)	47 (8,3)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
Erkrankungen des Nervensystems	173 (30,6)	149 (26,3)
Hypästhesie	14 (2,5)	14 (2,5)
Kopfschmerz	65 (11,5)	72 (12,7)
Parästhesie	17 (3,0)	28 (4,9)
Schwindelgefühl	28 (5,0)	15 (2,7)
Somnolenz	18 (3,2)	9 (1,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22 (3,9)	14 (2,5)
Vertigo	13 (2,3)	7 (1,2)
Gefäßerkrankungen	60 (10,6)	58 (10,2)
Hypertonie	45 (8,0)	44 (7,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (4,1)	24 (4,2)
Herzerkrankungen	36 (6,4)	28 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	306 (54,2)	295 (52,1)
Atemwegsinfektion	17 (3,0)	16 (2,8)
Bronchitis	26 (4,6)	25 (4,4)
Gastroenteritis	12 (2,1)	18 (3,2)
Grippe	24 (4,2)	23 (4,1)
Harnwegsinfektion	32 (5,7)	29 (5,1)
Infektion der oberen Atemwege	60 (10,6)	59 (10,4)
Nasopharyngitis	109 (19,3)	95 (16,8)
Oraler Herpes	17 (3,0)	21 (3,7)
Pharyngitis	14 (2,5)	14 (2,5)
Rhinitis	12 (2,1)	17 (3,0)
Sinusitis	8 (1,4)	16 (2,8)
Tinea versicolor	7 (1,2)	10 (1,8)
Tonsillitis	8 (1,4)	14 (2,5)
Virusinfektion	11 (1,9)	5 (0,9)
Virusinfektion der Atemwege	18 (3,2)	10 (1,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (2,5)	20 (3,5)
Psychiatrische Erkrankungen	65 (11,5)	81 (14,3)
Angst	18 (3,2)	16 (2,8)
Depression	21 (3,7)	29 (5,1)
Schlaflosigkeit	11 (1,9)	16 (2,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	112 (19,8)	101 (17,8)
Arthralgie	17 (3,0)	16 (2,8)
Rückenschmerzen	33 (5,8)	38 (6,7)
Schmerz in einer Extremität	20 (3,5)	17 (3,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (1,8)	6 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	47 (8,3)	40 (7,1)
Hypercholesterinämie	13 (2,3)	3 (0,5)
Untersuchungen	187 (33,1)	134 (23,7)
Alaninaminotransferase erhöht	110 (19,5)	53 (9,4)
Aspartataminotransferase erhöht	36 (6,4)	20 (3,5)
C-reaktives Protein erhöht	12 (2,1)	7 (1,2)
Gewicht erniedrigt	7 (1,2)	14 (1,4)
Leberenzym erhöht	13 (2,3)	8 (1,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	11 (1,9)
Transaminasen erhöht	11 (1,9)	4 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (9,7)	50 (8,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
OPTIMUM		
Gesamtrate SUEs^b	49 (8,7)	46 (8,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
OPTIMUM		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	49 (8,7)	34 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,5)	2 (0,4)
Brustkorbbeschwerden	1 (0,2)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,2)	0 (0)
Ödem peripher	1 (0,2)	0 (0)
Periphere Schwellung	0 (0)	1 (0,2)
Unbehagen	0 (0)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	5 (0,9)	0 (0)
Makular Ödem	5 (0,9)	0 (0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	1 (0,2)
Plasmapherese	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,2)	0 (0)
Bronchospasmus	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	6 (1,1)	0 (0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Ruhedyspnoe	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	1 (0,2)
Vaginale Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,2)	2 (0,4)
Alopezie	0 (0)	2 (0,4)
Dermatitis allergisch	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,5)	2 (0,4)
Lymphopenie	1 (0,2)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,2)	2 (0,4)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,7)	4 (0,7)
Abdominale Beschwerden	1 (0,2)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,2)
Dyspepsie	0 (0)	2 (0,4)
Dysphagie	1 (0,2)	0 (0)
Enteritis	0 (0)	1 (0,2)
Kolitis	0 (0)	1 (0,2)
Pankreatitis akut	1 (0,2)	0 (0)
Proktitis	0 (0)	1 (0,2)
Übelkeit	2 (0,4)	0 (0)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	4 (0,7)
Klonischer Krampf	1 (0,2)	0 (0)
Multiple Sklerose	0 (0)	1 (0,2)
Multiple Sklerose Rezidiv	0 (0)	1 (0,2)
Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Periphere Neuropathie	0 (0)	1 (0,2)
Somnolenz	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (0,5)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,2)	0 (0)
Hypertonie	2 (0,4)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	1 (0,2)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Zervix	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Kardiomyopathie	1 (0,2)	0 (0)
Koronararterieninsuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,5)	2 (0,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	1 (0,2)
Hepatitis toxisch	0 (0)	1 (0,2)
Hypertransaminaemia	1 (0,2)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Depression	0 (0)	1 (0,2)
Derealisation	0 (0)	1 (0,2)
Panikattacke	1 (0,2)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	3 (0,5)	3 (0,5)
Schwangerschaft	3 (0,5)	3 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Muskuläre Schwäche	0 (0)	1 (0,2)
Rheumatoide Arthritis	1 (0,2)	0 (0)
Soziale Umstände	2 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft des Partners	2 (0,4)	1 (0,2)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ponesimod vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ponesimod N = 565	Teriflunomid N = 566
Untersuchungen	12 (2,1)	10 (1,8)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (0,9)	6 (1,1)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,5)	5 (0,9)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Leberenzym anomal	0 (0)	1 (0,2)
Leberenzym erhöht	3 (0,5)	2 (0,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	2 (0,4)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,2)
Transaminasen erhöht	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		