

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponesimod Schubförmige Multiple Sklerose

Berlin, den 6. Oktober 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1202,

Auftrag: A21-83, Version 1.0, Stand: 13.09.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4862/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ponesimod_D-702.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-06-15-D-702:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie	4
Bewertung der AkdÄ	4
Fragestellung 1	5
Fragestellung 2	7
Studie OPTIMUM	7
Ein- und Ausschlusskriterien	7
Bewertung der AkdÄ	8
Subgruppenanalysen	8
Endpunkte Nutzen	9
Mortalität	9
Bewertung der AkdÄ	9
Morbidität	9
Bewertung der AkdÄ	10
Patient-Reported Outcomes (PRO)	10
Ergebnisse Endpunkte Nutzen (Ponesimod vs. Teriflunomid)	11
Endpunkte Schaden	12
Bewertung der AkdÄ	12
Ergebnisse Endpunkte Schaden (Ponesimod vs. Teriflunomid)	12
UE	12
Schwere UE	12
Schwerwiegende UE (SUE)	12
Abbruch wegen UE	12
Spezifische UE	12
Studie OPTIMUM: Bewertung der AkdÄ	13
Zusammenfassende Bewertung	13
Fazit	14
Fragestellung 1	14
Fragestellung 2	14
Literaturverzeichnis	15

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Mit Ponesimod steht ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, zur Verfügung.

Ponesimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-1-Modulator. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, der sich auf Lymphozyten befindet. Ponesimod blockiert den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Der Wirkmechanismus von Ponesimod bei Multipler Sklerose könnte auf der Verringerung der Lymphozytenmigration in das zentrale Nervensystem beruhen (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, Tab. 2]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ponesimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.

IFN: Interferon; RMS: schubförmige Multiple Sklerose

Bewertung der AkdÄ

Die Unterscheidung in zwei Anwendungsgebiete ist für die AkdÄ adäquat und dem Versorgungskontext angemessen.

Fragestellung 1

Bei der Fragestellung 1 wäre Ocrelizumab vor allem bei der sekundär progredienten MS (SPMS) als Unterform der RMS als ZVT geeignet. Für die schubförmig remittierende MS empfehlen die deutsche und die europäische Leitlinie Ocrelizumab vor allem bei hochaktivem Verlauf oder ungünstigen Prognosefaktoren (2;3).

Zu der Nichtberücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 ist aus Sicht der AkdÄ Folgendes anzumerken:

In der TENERE-Studie wurde die Wirksamkeit von Teriflunomid in beiden Dosierungen mit der von Interferon (IFN) beta-1a 44 µg s.c. verglichen. Diese Studie konnte keine Überlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a nachweisen. Da sie nicht als „Non-inferiority“-Studie konzipiert war, konnte sie jedoch auch keine Nichtunterlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a beweisen. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als Auftreten eines bestätigten Schubereignisses oder als dauerhaftes Beenden der Behandlung aus jedweder Ursache. Hinsichtlich dieses Endpunktes war ein Unterschied zwischen Teriflunomid und IFN beta-1a nicht zu ermitteln, was jedoch nicht den Beweis einer Nichtunterlegenheit darstellt (4). Da in dieser Studie auch keine Überlegenheit hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression und Lebensqualität für sich allein gegenüber der IFN-Therapie gefunden wurde, sah der G-BA für Teriflunomid keinen Zusatznutzen gegenüber IFN beta-1a (5). Zudem liegt ein Cochrane-Review vor, das Teriflunomid mit Placebo vergleicht und zu dem Schluss kommt, dass nur eine geringe Evidenz für die Wirksamkeit von Teriflunomid auf schubbezogene Endpunkte vorliegt (6).

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird der Einsatz von Teriflunomid in der Indikation RMS bewertet und der Wirksamkeitskategorie 1 der krankheitsmodifizierenden Medikationen zugeordnet.

Die DGN sieht in den Kategorien eine praktische Hilfestellung, ohne dass aus den Wirksamkeitskategorien eine feste Zuordnung zu einer Therapiesequenz oder einer Wirkstärke abgeleitet wird. Die Leitlinie empfiehlt zu Beginn der Erkrankung, sofern kein hochaktiver Verlauf vorliegt, Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 einzusetzen, wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken v. a. Beta-IFN und Glatirameroide ((2), S. 40, Empfehlung A25). Von Teriflunomid rät die Leitlinie bei Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch ab.

Die DGN-Leitlinie ist allerdings eine S2k-Leitlinie, die keine systematische eigene Analyse der Studienevidenz vorgenommen hat.

Auch das Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper) der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) behandelt Teriflunomid: Die MSTKG führt Teriflunomid in ihrer Empfehlung 2 als geeignete Immuntherapie für die RMS auf (7).

Die aktuellen Empfehlungen der europäischen (3) und US-amerikanischen Leitlinie (8) sind nicht mit denen der deutschen S2k-Leitlinie identisch, ähneln ihnen aber in vielen Aussagen. Zum Beispiel wird in der Ersttherapie unter den DMD IFN, Glatirameroide,

Dimethylfumarat und Teriflunomid keine Präferenz für einen der Wirkstoffe gesehen, sondern die patientenindividuelle Auswahl betont.

Wenn sich die Festlegung einer ZVT somit vorzugsweise an der klinischen Praxis (und Leitlinien) orientieren soll, wäre ein Einschluss von Teriflunomid in die ZVT sachgerecht. Die Einteilung der DGN von Wirkstoffen in Wirksamkeitskategorien entspricht daher einer klinischen Praktikabilität, aber nicht immer einer detaillierten Evidenzanalyse.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bezieht sich auf diese Leitlinien und weicht daher von den vorgegebenen ZVT ab. Er wählt Teriflunomid als ZVT. Seine Argumente für die Nennung von Teriflunomid als ZVT bei der Fragestellung 1 stellt der pU im Modul 3A zusammenfassend wie folgt dar:

- In den Leitlinien wird Teriflunomid bei aktiver RMS als etablierter Wirkstoff für die Erstlinientherapie erwähnt.
- Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine Priorisierung zwischen Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Beta-IFN erlaubt.
- Alle Basistherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 (nach der deutschen Leitlinie) werden eingesetzt und verfügen über relevante hohe Verordnungsanteile.
- Im Verlauf der letzten Jahre hat die Bedeutung der modernen oralen MS-Therapeutika (z. B. Dimethylfumarat und Teriflunomid) für den deutschen Versorgungskontext zugenommen.
- Die im Nutzendossier zu Teriflunomid vorgelegten Daten (direkter und indirekter Vergleich mit IFN beta-1a) ergeben keinen Hinweis, dass Teriflunomid weniger wirksam ist als IFN beta-1a.
- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) kommt ebenfalls zum Schluss, dass der Behandlungseffekt von Teriflunomid im Bereich des für Beta-IFN und Glatirameracetat beobachteten liegt.

Das IQWiG folgt den Argumenten des pU nicht und weist in diesem Zusammenhang auf die nicht nachgewiesene Nichtunterlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN beta-1a hin und darauf, dass der pU die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gehabt hätte.

Zusammengefasst ist für die AkdÄ das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich der Nichtberücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für die Fragestellung 1 aus folgenden Gründen zunächst nachvollziehbar:

1. Die EMA ((9), s. S. 86 und 88) weist darauf hin, dass für Teriflunomid vs. IFN beta-1a weder eine Überlegenheit noch Nichtunterlegenheit nachgewiesen wurde (TENERE-Studie). Hinzugezogene Neurologen halten Teriflunomid allenfalls für vergleichbar effektiv, weisen aber auf Probleme bei der Verträglichkeit hin. Die Mehrheit ist der Meinung, Teriflunomid solle nur eingesetzt werden bei Patienten, die gegenüber anderen Mitteln erster Wahl intolerant sind.

2. Ein Cochrane-Review (6) weist auf die geringe methodische Qualität der einzigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von Teriflunomid vs. IFN beta-1a hin und hält die Effektivität von Teriflunomid vs. IFN beta-1a für nicht sicher beurteilbar.
3. Die Erwähnung in Leitlinien ist kein Beleg für Evidenz.
4. Die Verwendung in der Versorgung könne ebenfalls nicht als Belege für Evidenz gelten.

Unter Aspekten der deutschen Versorgungssituation erachtet es die AkdÄ andererseits für angemessen, den Nutzen von Ponesimod auch im Vergleich zu Teriflunomid zu betrachten (s. u.).

Fragestellung 2

Bei hochaktiver RMS mit sekundärer Progression wäre gemäß der deutschen und europäischen Leitlinie auch Ocrelizumab eine Option für die ZVT gewesen.

Studie OPTIMUM

Auch wenn die Unsicherheiten für eine Berücksichtigung von Teriflunomid als ZVT für die Fragestellung 1 noch nicht abschließend geklärt sind, sollte nach Auffassung der AkdÄ eine Bewertung der vom pU vorgelegten Studie OPTIMUM erfolgen, in der Ponesimod mit Teriflunomid verglichen wird (10).

Bei OPTIMUM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, in der Patienten mit RMS (n = 1133) über 108 Wochen behandelt wurden. Die Behandlungsdauer ist für die Zulassung und für die Beurteilung eines Zusatznutzens angemessen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten:

- Männer und Frauen im Alter von 18 bis 55 Jahren
- MS-Diagnose gemäß den überarbeiteten (2010) McDonald-Diagnosekriterien für MS mit rezidivierendem Verlauf von Beginn an (d. h. RRMS oder SPMS mit überlagerten Rezidiven)
- Probanden, die einen oder mehrere dokumentierte Schübe mit Beginn im Zeitraum von 12 bis 1 Monat vor der EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Ausgangsbewertung oder zwei oder mehr dokumentierte Schübe mit Beginn im Zeitraum von 24 bis 1 Monat vor der EDSS-Ausgangsbewertung hatten, oder eine oder mehrere Gadolinium(Gd⁺)-Läsionen des Gehirns auf einer MRT-Untersuchung innerhalb von sechs Monaten vor der EDSS-Ausgangsbeurteilung
- behandlungsnaiv oder vorbehandelt mit IFN beta-1a, IFN beta-1b, Glatirameracetat, Natalizumab oder Dimethylfumarat
- EDSS-Score zwischen 0 und 5,5

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren:

- stillende oder schwangere Frauen
- Patienten mit einer primär progredienten MS (PPMS)

Bewertung der AkdÄ

Die Kriterien für die Auswahl der Studienpopulation sind gut begründet und entsprechen den Empfehlungen der EMA-Leitlinien (11). Die demografischen Merkmale zu Studienbeginn stellen sich bei den Patienten wie bei MS-Studien üblich dar: Die Mehrheit der Patienten ist weiblich und Mitte dreißig. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten stammte aus Studienzentren in Europa und Russland. Die demografischen Ausgangsmerkmale sind zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Einschränkung sei angemerkt, dass Patienten < 18 Jahre und > 55 Jahre ebenso wie Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen und Medikationen ausgeschlossen waren.

Die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn spiegeln einen typischen Patienten mit RMS wider, der DMD benötigt, und ähneln weitgehend den Patientenpopulationen der zuvor zugelassenen S1P-Rezeptor Modulatoren-Phase-3-Studien.

Nur 37,4 % haben in den beiden Jahren zuvor DMD erhalten, 43,1 % überhaupt; das erscheint gering bei einem EDSS von im Mittel 2,6 und im Mittel 1,2–1,3 Schüben im Jahr zuvor und 1,7 in beiden Jahren zuvor. 97,5 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte eine RRMS, 2,5 % (n = 29) eine SPMS. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,64 Jahre. Etwa 35 % der Patienten wurden gemäß der im Studienprotokoll von OPTIMUM vordefinierten Kriterien als hochaktiv eingestuft. Für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zieht der pU dennoch die Gesamtpopulation der OPTIMUM-Studie heran. Er begründet dies damit, dass die Erkrankungen in > 80 % der Fälle gemäß EMA-Guideline 2015 nicht hochaktiv waren, wobei er die EMA-Kriterien („...distinction is based on a combination of persisting clinical relapses despite treatment and disease activity according to MRI-derived criteria.“) (11) modifiziert, aber nachvollziehbar anwendet (Modul 4B pU S. 53).

Statistische Auswertung: Es wurde eine multiple Teststrategie, beginnend mit dem primären Endpunkt und einer nachfolgenden hierarchischen Testprozedur für die sekundären Endpunkte angewendet. Es wurden überwiegend Veränderungen der Werte vom Beginn und dem Ende der Doppelblindphase verglichen.

Subgruppenanalysen

Bezüglich zahlreicher Merkmale sind zu vielen Parametern Subgruppenanalysen durchgeführt worden (Ergebnisse s. Modul 4B pU, S. 345 ff.).

Wegen der multiplen Testungen sind die Ergebnisse schwer zu interpretieren. Einigermaßen verlässlich erscheint, dass die EDSS zu Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Schubrate und Zeit bis zum ersten Schub hatte: Interaktionstests mit $p < 0,05$ bspw. für EDSS bez. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende; jährliche Schub-

rate bis Studienende; Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende (Modul 4B, Seite 351/1050). Positive Effekte von Ponesimod finden sich diesbezüglich lediglich bei EDSS \leq 3,5 zu Baseline (Modul 4B, S. 366/1050 ff.).

Endpunkte Nutzen

Mortalität

Dieser Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Medikationen existieren, die z. T. eine recht hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für einen neuen Wirkstoff für die Indikation RMS zu fordern.

Bewertung der AkdÄ

Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität für Ponesimod nicht ausgeschlossen werden, da die Größe der vorgelegten Studie nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen der neuen Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen. Es bieten sich andererseits keine Signale für eine erhöhte Mortalität unter Ponesimod.

Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten weder einen geringeren Nutzen noch einen Zusatznutzen.

Morbidität

Primärer Endpunkt der Studie OPTIMUM war die jährliche Schubrate (ARR) am Studienende nach 108 Wochen im Vergleich zu Teriflunomid.

Ein Rückfall wurde als Anstieg der EDSS kombiniert mit den Functional Systems [FS] Scores definiert.

Sekundäre Endpunkte waren folgende Veränderungen nach 108 Wochen Behandlung:

- Fatiguesymptome gemessen an der Symptomdomäne des Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire (FSIQ-RMS)
- Combined Unique Active Lesions (CUALs)
- Zeit der Confirmed Disability Accumulation (12 Wochen)
- Zeit der Confirmed Disability Accumulation (24 Wochen).

Weitere exploratorische sekundäre Endpunkte waren:

- prozentuale Veränderung des Hirnvolumens
- kumulative Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen
- Gd+-Läsionen
- Zeit bis zum ersten bestätigten Rückfall
- No Evidence of Disease Activity (NEDA-3 und NEDA-4)

Bewertung der AkdÄ

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte entspricht dem heutigen Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere haben aber eine Bedeutung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und für den weiteren Krankheitsverlauf.

Beim primären Endpunkt, der mittleren jährlichen Schubrate, erwies sich Ponesimod dem Teriflunomid signifikant überlegen; das Ausmaß der Überlegenheit ist klinisch für die Patienten relevant.

Ebenso ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Ponesimod in Bezug auf die Zunahme der Fatiguesymptomatik, gemessen mit dem FSIQ-RMS. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist aber aus verschiedenen Gründen unsicher (fehlende Daten, unbekannter Effekt der Vergleichsmedikation; siehe FDA Summary Review, S. 2–3 (12)).

Bei der nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression ergab sich eine numerische, jedoch keine signifikante Überlegenheit von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Hierzu sei angemerkt, dass Teriflunomid gegenüber Placebo in Zulassungsstudien einen signifikanten Effekt auf die über drei Monate bestätigte Behinderungsprogression gegenüber Placebo aufwies.

Bei allen radiologisch ermittelten exploratorischen Endpunkten, einschließlich des Hirnvolumens, erwies Ponesimod sich als Teriflunomid zum Teil deutlich überlegen. Ebenso ergab sich bei den multiparametrischen Maßen der Krankheitsaktivität (NEDA-3 und NEDA-4) ein signifikanter Vorteil zugunsten der Ponesimod-Behandlung. Dieses könnte auf eine relevante Reduktion des entzündlichen Krankheitsgeschehens hindeuten. Diese Endpunkte besitzen jedoch keine unmittelbare Patientenrelevanz und müssen als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (13) und der kognitiven Beeinträchtigung angesehen werden (14).

Aus den klinischen Daten lässt sich ein Zusatznutzen gegenüber der Teriflunomid-Therapie ableiten, was durch die bildgebenden Befunde gestützt wird.

Patient-Reported Outcomes (PRO)

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem patientenbasierten Quality of Life 36-Item Short Form Health Survey (SF-36v2) als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfasst. Dieser Test ist patientenrelevant und erfasst Aspekte der physischen (SF-36v2 PCS-Score) und der mentalen (SF-36v2 MCS-Score) gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den Mittelwert des Gesamtscore ergaben sich keine relevanten und signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Ponesimod und Teriflunomid. Dementsprechend wurde auf eine formale statistische Auswertung verzichtet (15). Im jetzt eingereichten Dossier wird der reduzierte Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS (Physical Component Summary) bis Woche 108 als signifikanter Vorteil angeführt. Die Mittelwerte des SF-36-Score PCS und des SF-36-Score MCS zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig die Responderanalyse für den SF-36-Score MCS. Nachstehend sind ausgewählte Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten der OPTIMUM-Studie aufgeführt.

Ergebnisse Endpunkte Nutzen (Ponesimod vs. Teriflunomid)

Jährliche Schubrate bis Studienende

- Schübe/Personenjahr 0,216 vs. 0,303; relatives Risiko (RR) 0,695 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,570–0,848; p = 0,0003

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende

- Hazard Ratio (HR) 0,751 (95 % CI 0,614–0,918); p = 0,0052

Patienten mit Schub

- 166 (29,3 %) vs. 223 (39,4 %) Patienten; RR 0,848 (95 % CI 0,0737–0,975); p = 0,0208

Behinderungsprogression über > 24 Wochen (EDSS-Zunahme je nach Ausgang: um $\geq 1,5$ bei 0; um ≥ 1 bei 0–5; um $\geq 0,5$ bei ≥ 5)

- 46 (8,1 %) vs. 56 (9,9 %) Patienten; HR 0,837 (95 % CI 0,567–1,237); p = 0,3729

Fatigue (FSIQ-RMS, Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108)

- 208 (36,7 %) vs. 256 (45,2 %) Patienten; RR 0,811 (95 % CI 0,704–0,934); p = 0,0036

Läsionslast im MRT (jährliche Rate aktiver kombinierter Gd+ T1- und T2-Läsionen bis Studienende)

- Anzahl Läsionen/Jahr: 1,559 vs. 3,481; RR 0,444 (95 % CI 0,364–0,542); p = < 0,0001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108)

- 65 (11,5 %) vs. 103 (18,2 %) Patienten; RR 0,630 (95 % CI 0,472–0,840); p = 0,0016

Subgruppenanalysen – Krankheitsschübe

1. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende

EDSS (IRT)-Score zu Baseline

$\leq 3,5$: HR 0,63 (95 % CI 0,50–0,80); p = 0,0001

$> 3,5$: HR 1,28 (95 % CI 0,85–1,91); p = 0,2316

2. jährliche Schubrate bis Studienende

EDSS (IRT)-Score zu Baseline

$\leq 3,5$: RR 0,60 (95 % CI 0,47–0,76); p < 0,0001

$> 3,5$: RR 1,14 (95 % CI 0,79–1,66); p = 0,4881

3. Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende

EDSS (IRT)-Score zu Baseline

$\leq 3,5$: Risikodifferenz (RD) –13,20 % (95 % CI –19,40 bis –7,10); p < 0,0001

$> 3,5$: RD 10,10 % (95 % CI (–4,60 bis 24,80); p = 0,1788

Endpunkte Schaden

Bewertung der AkdÄ

Die Sicherheitsdatenbasis ist für den derzeitigen Entwicklungsstand von Ponesimod akzeptabel, aber nicht vergleichbar mit den Erfahrungen mit anderen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung von MS, die seit Jahren klinisch verwendet werden. Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen der Medikation reversibel. Die beobachteten zum Therapieabbruch führende UE (TEAE) entsprechen, soweit derzeit beurteilbar, denen anderer S1P-Rezeptor-Modulatoren.

In der Studie OPTIMUM war die Häufigkeit der UE unter Ponesimod und Teriflunomid mit 88,8 % und 88,2 % vergleichbar. Der Anteil der durch UE bedingten Therapieabbrüche war im Ponesimod-Arm mit 8,7 % höher als der unter Teriflunomid mit 6,0 %. Die häufigsten Gründe waren Nebenwirkungen, die typisch sind für S1P-Rezeptor-Modulatoren: Dyspnoe (1,1 % Ponesimod vs. 0 % Teriflunomid), erhöhte Alanin-Aminotransferase (0,9 % vs. 1,1 %) und Makulaödem (0,9 % vs. 0 %).

Aus diesen Ergebnissen kann weder ein Zusatznutzen noch ein größerer Schaden abgeleitet werden. Nachstehend sind die wichtigsten Einzelergebnisse aufgeführt.

Ergebnisse Endpunkte Schaden (Ponesimod vs. Teriflunomid)

UE

- 502 (88,8 %) vs. 499 (88,2 %); RR 1,008 (95 % CI 0,996–1,051); p = 0,7172

Schwere UE

- 39 (6,9 %) vs. 26 (4,6 %); RR 1,503 (95 % CI 0,928–2,434); p = 0,0980

Schwerwiegende UE (SUE)

- 49 (8,7 %) vs. 46 (8,1 %); RR 1,067 (95 % CI 0,726–1,568); p = 0,7410

Abbruch wegen UE

- 49 (8,7 %) vs. 34 (6,0 %); RR 1,444 (95 % CI 0,947–2,201); p = 0,0878

Spezifische UE

Leber- und Gallenerkrankungen

- 145 (25,7 %) vs. 82 (14,5 %); RR 1,771 (95 % CI 1,387–2,262); p < 0,0001

Lungenerkrankungen

- 45 (8,0 %) vs. 15 (2,7 %); RR 3,005 (95 % CI 1,695–5,328); p = 0,0002

Krampfanfälle

- 8 (1,4 %) vs. 1 (0,2 %) RR 8,014 (95 % CI 1,006–63,867); p = 0,0494

Todesfälle

Bis März 2020 wurden in MS- und Nicht-MS-Studien in den Ponesimod-Armen insgesamt drei Todesfälle verzeichnet. Sowohl die EMA als auch die FDA (U. S. Food and Drug Administration) sehen diese nicht in kausalem Zusammenhang mit der Gabe von Ponesimod. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen.

In der OPTIMUM-Studie traten im Ponesimod-Arm kein Todesfall und im Teriflunomid-Arm zwei (wahrscheinlich koronare) Todesfälle auf.

Studie OPTIMUM: Bewertung der AkdÄ

Die vorgelegte Phase-III-Studie mit auf Studienebene geringem Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass Ponesimod einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität hat, der demjenigen von Teriflunomid signifikant überlegen ist. Die Reduktion der ARR um ca. 30 % durch Ponesimod gegenüber Teriflunomid ist klinisch relevant. Sie wird ausschließlich bei Patienten mit einem EDSS \leq 3,5 vermindert. Die Reduktion der Fatigue-Verschlechterung in etwa zwei Jahren um ca. 20 % wird in Übereinstimmung mit dem FDA-Review als fraglich relevant bewertet (12). Behinderungen werden durch eine Behandlung mit Ponesimod nicht günstig beeinflusst.

Ein Vorteil gegenüber Teriflunomid bezüglich der Wirkung auf die Krankheitsprogression lässt sich nicht erkennen, wobei Teriflunomid selbst die Krankheitsprogression gegenüber Placebo reduziert. Wegen der geringen Anzahl entsprechender Patienten lässt sich die Wirkung auf eine SPMS ebenfalls nicht abschätzen.

Dem beschriebenen therapeutischen Zusatznutzen von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid stehen keine bisher erkennbaren Nachteile bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. Selten auftretende, dann jedoch möglicherweise SUE können aber noch nicht endgültig eingeschätzt werden, da die bisher untersuchte Patientenpopulation klein und stark selektiert ist. Die mit dem Wirkmechanismus verbundenen und von anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren bekannten Risiken verdienen jedoch erhöhte Aufmerksamkeit, z. B. opportunistische Infektionen, progressive multifokale Enzephalopathie, kutane Malignome, Lymphome, Makulaödem, Beeinträchtigung von Lungen- und Leberfunktion. Gravierende Herzrhythmusstörungen sind unter der Titration offenbar nicht aufgetreten, die beobachteten Bradykardien (2,1 %) waren klinisch nicht relevant.

Zusammenfassende Bewertung

Für die **Fragestellung 1** sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, da vom pU keine Studiendaten vorgelegt wurden, die Ponesimod mit der vom G-BA festgelegten ZVT vergleichen.

Da Teriflunomid im derzeitigen Versorgungskontext als krankheitsmodifizierende Therapie etabliert ist (2;3;7;8), wäre es nach Einschätzung der AkdÄ sinnvoll, die Ergebnisse der Studie OPTIMUM in die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod für das Anwendungsgebiet RMS einzubeziehen. Die Studie weist darauf hin, dass die ARR durch Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid signifikant reduziert wird. Insgesamt würde die AkdÄ einen geringen Zusatznutzen sehen, der auf Patienten mit einem EDSS \leq 3,5 zu

Baseline begrenzt ist. Da alle Daten zur klinischen Wirksamkeit in nur einer Studie erhoben wurden und der AkdÄ der detaillierte Studienbericht zur Studie OPTIMUM nicht vorliegt, würde die AkdÄ aus diesen Ergebnissen nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten. Aufgrund der noch beschränkten Erfahrung mit Ponesimod lässt sich bezüglich der Sicherheit kein Zusatznutzen oder höherer Schaden ableiten.

Eine Gleichwertigkeit von Teriflunomid mit den Beta-IFN für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 gilt als nicht belegt. Wie vom IQWiG angemerkt, sollte der pU auf Basis der Studie OPTIMUM einen adjustierten indirekten Vergleich von Ponesimod gegenüber Beta-IFN mit Teriflunomid als Brückenkomparator durchführen. Die Ergebnisse könnten dazu dienen, eine Neubewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT vorzunehmen.

Für die **Fragestellung 2** sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, da keine Daten vom pU vorgelegt wurden.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.

Fazit

Fragestellung 1

Gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT sieht die AkdÄ analog dem IQWiG einen **Zusatznutzen** für Ponesimod mangels Daten als **nicht belegt** an.

Die AkdÄ sieht allerdings für Ponesimod einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid für Patienten mit einem EDSS $\leq 3,5$ zu Baseline. Der Beschluss sollte auf ein Jahr begrenzt werden. Der pU sollte aufgefordert werden, einen indirekten Vergleich von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT auf Basis der Studie OPTIMUM mit Teriflunomid als Brückenkomparator vorzunehmen und entsprechende Ergebnisse vorzulegen.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht für Ponesimod einen **Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Ponvory® 2 mg/3 mg/4 mg/5 mg/6 mg/7 mg/8 mg/9 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf (letzter Zugriff: 23. September 2021). Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 17. Februar 2021.
3. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
4. Vermersch P, Czlunkowska A, Grimaldi LM et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705-716.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Teriflunomid: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 23. September 2021). Berlin, 20. März 2014.
6. He D, Zhang C, Zhao X et al.: Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD009882.
7. Wiendl H, Gold R, Berger T et al.: Kommentar der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur S2k-Leitlinie Multiple Sklerose; Leserbrief zu Berthele A, Hemmer B (2021) S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 2021; 4: 319-326.
8. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA et al.: Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 789-800.
9. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® - Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf (letzter Zugriff: 5. Oktober 2021). EMA/529295/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. 27. Juni 2013.
10. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al.: Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 558-567.
11. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (letzter Zugriff: 23. September 2021). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
12. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary Review (Ponvory, Ponesimod) Application number 213498Orig1s000: https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213498Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 23. September 2021). 18. März 2021.
13. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
14. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.
15. European Medicines Agency (EMA): Ponvory® – Ponesimod: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 23. September 2021). Amsterdam, 25. März 2021.