



IQWiG-Berichte – Nr. 1202

**Ponesimod
(multiple Sklerose) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-83
Version: 1.0
Stand: 13.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-83

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Annika Orland
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Ponesimod, multiple Sklerose, Nutzenbewertung

Keywords

Ponesimod, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.4 Fragestellung 2: Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	18

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile.....	19
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	20
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
5	Literatur	25
Anhang A	Suchstrategien.....	28
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ponesimod.....	3
Tabelle 3: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ponesimod.....	6
Tabelle 5: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAS	Bundesamt für soziale Sicherung
DDD	Daily Defined Dose
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e. V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MS	multiple Sklerose
NTD	NeuroTransData
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Secondary progressive Multiple Sclerosis (sekundär progrediente multiple Sklerose)
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 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 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 zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2021 übermittelt.

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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: 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 i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.
IFN: Interferon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RMS: schubförmige multiple Sklerose

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS
- Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS

Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA nicht und benennt zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten Optionen Teriflunomid als weitere Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom pU vorgelegten Argumenten lässt sich jedoch keine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Teriflunomid begründen. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Berücksichtigung von Teriflunomid als zusätzliche Option.

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.

Fragestellung 1: Therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS

Studienpool des pU

Für Fragestellung 1 wurde keine relevante RCT zum Vergleich von Ponesimod mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt für diese Fragestellung die Studie OPTIMUM vor. Dabei handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS und aktiver Erkrankung eingeschlossen wurden. Die Studie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da Teriflunomid nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung entspricht. Der pU prüft nicht, ob die Studie OPTIMUM für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Ergebnisse

Der pU legt für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS

Der pU legt für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden IFN: Interferon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden. IFN: Interferon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS
- Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2. Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA nicht und benennt zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten Optionen Teriflunomid als weitere Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU begründet die Hinzunahme von Teriflunomid insbesondere mit den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien [3-5] und der Versorgungssituation in Deutschland [6]. Darüber hinaus gibt der pU an, dass es basierend auf den im Nutzendossier zu Teriflunomid vorgelegten Daten keinen Hinweis darauf gebe, dass Teriflunomid weniger wirksam sei als Interferon (IFN)-β 1a [7].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der pU führt selbst aus, dass durch den G-BA für den Wirkstoff Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Aus der Studie, die für die Bewertung von Teriflunomid vom G-BA herangezogen wurde, ließ sich die Nichtunterlegenheit von Teriflunomid gegenüber IFN- β 1a für die schubbezogenen Endpunkte nicht nachweisen [8]. Die für die Bewertung berücksichtigte Studie war darauf auch nicht ausgelegt. Darauf verweist auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Bewertungsbericht zu Teriflunomid [9]. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Berücksichtigung von Teriflunomid als zusätzliche Option.

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 Fragestellung 1: Therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Informationsbeschaffung

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.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT OPTIMUM zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid [10] und zieht diese für seine Bewertung heran.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt für Fragestellung 1 die Studie OPTIMUM vor. Dabei handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS und aktiver Erkrankung eingeschlossen wurden. Die Studie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da Teriflunomid nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung entspricht (siehe Abschnitt 2.2). Inwiefern ein indirekter Vergleich von Ponesimod gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie OPTIMUM über Teriflunomid als Brückenkompator für die Nutzenbewertung möglich gewesen wäre, diskutiert der pU im Dossier nicht.

In Modul 4 A des Dossiers führt der pU für den Studienpool seiner Nutzenbewertung neben der Studie OPTIMUM außerdem die Studie AC-058B201 unter der Kategorie placebokontrollierte Studien auf. Für diese Studie stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers nachfolgend allerdings keine Ergebnisse dar. Dieselbe Studie nennt er auch unter den nicht für seine Nutzenbewertung herangezogenen Studien mit der Begründung, es handle sich um eine Dosisfindungsstudie. Aus der vom pU vorgelegten Publikation zur Studie geht hervor, dass es sich um eine RCT handelt, in der 3 verschiedene Dosierungen von Ponesimod und Placebo verglichen werden [11]. Da die

Studie AC-058B201 keinen Vergleich von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht, ist sie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für therapienaive Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht hochaktiver RMS legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, allerdings nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern im Vergleich zu Teriflunomid, ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS

2.4.1 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)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ponesimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden</p> <p>IFN: Interferon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

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].

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

- 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 (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2).

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, 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.

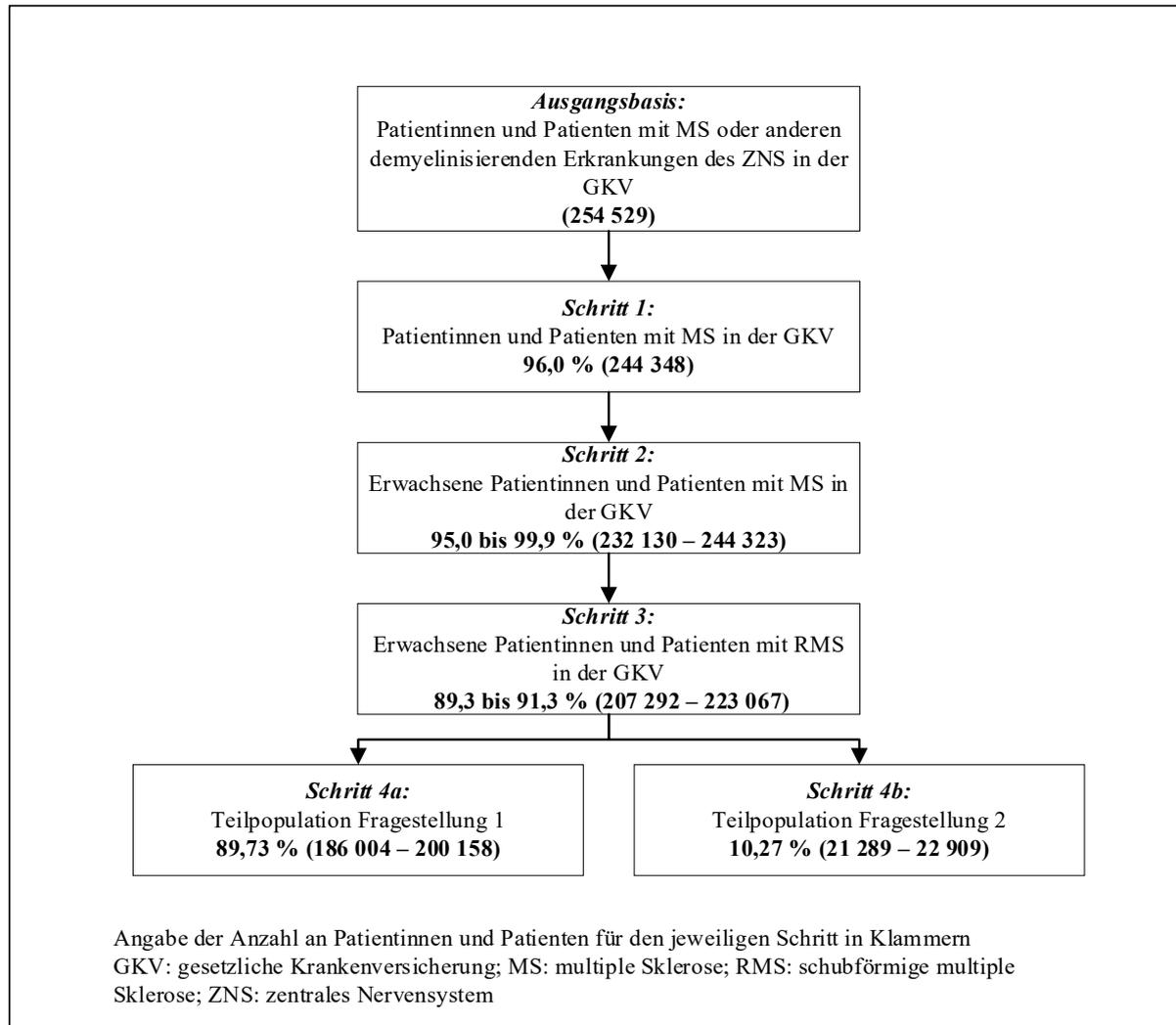


Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

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 [13]. 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.

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 [14], 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 [15].

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) [16], 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 % [17].

Für die Obergrenze berücksichtigt der pU eine Publikation von Weih et al. (2020) über die aktuellen Zahlen des NTD-Registers und ermittelt einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit RMS von 91,3 % [18].

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: Aufteilung in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Anschließend teilt der pU die Population aus dem vorherigen Schritt gemäß der oben benannten Fragestellungen je nach Vorbehandlungsstatus und Krankheitsaktivität in 2 Teilpopulationen auf. Für diesen Schritt wurden die Angaben im Dossier von Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 [19] berücksichtigt. Dort beauftragte Roche Pharma AG eine Auswertung der Daten im NTD-Register. Im Rahmen der Analyse wurde laut dem Dossier von Ocrelizumab [19] 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.

Der pU geht davon aus, dass eine hochaktive Verlaufsform als Kombination aus einem Schub und mindestens einer Gadolinium anreichernden Läsion definiert wird (vgl. Seite 57 Modul 3 A). Er betrachtet die Operationalisierung im Dossier zu Ocrelizumab als hinreichende Annäherung an die hier relevante Patientenpopulation, da diese Angaben laut pU die derzeit besten öffentlich verfügbaren Daten darstellen.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) bestimmt der pU auf Basis der Angaben im Dossier zu Ocrelizumab mit 10,27 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 beträgt im Umkehrschluss 89,73 %.

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 Fragestellung 1 und 21 289 bis 22 909 Patientinnen und Patienten in der GKV für Fragestellung 2.

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 für beide Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen und für Fragestellung 1 überschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert:

Zu Schritt 3

Der pU verwendet eine Spanne von 89,3 % [17] bis 91,3 % [18] 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 %) [19] 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 % [20].

Zu Schritt 4

Zu Fragestellung 2: Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz krankheitsmodifizierender Therapie von 10,27 % (Fragestellung 2) auf Basis der Angaben aus dem Dossier zu Ocrelizumab ist wie bereits in der entsprechenden Dossierbewertung [21] 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. Wie in der Dossierbewertung zu Ocrelizumab [21] beschrieben, wurden keine weiteren Datenquellen für die Ableitung dieses Anteils herangezogen. Zudem umfasst das Register vor allem ambulant behandelte Patientinnen und Patienten, weshalb unklar ist, ob der Anteil auf den stationären Bereich übertragbar ist.

Zu Fragestellung 1: Auch für diese Patientengruppe wird ebenfalls eine Unsicherheit gesehen, resultierend daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert. Ausgehend von der Anzahl der Erwachsenen mit RMS subtrahiert der pU den Anteil der Patientengruppe mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (10,27 % für Fragestellung 2) 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 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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 (Fragestellung 1):
 - IFN-β 1a oder
 - IFN-β 1b oder
 - Glatirameracetat oder
 - Ocrelizumabunter Berücksichtigung der Zulassung
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2):
 - Alemtuzumab oder
 - Fingolimod oder
 - Natalizumab.

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.

Der pU gibt zusätzlich Kosten für Teriflunomid an. Diese Angaben werden in der vorliegenden Dossierbewertung nicht kommentiert.

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 [12,22-28]. Alle Therapien – mit Ausnahme von Alemtuzumab – werden kontinuierlich verabreicht. Für Alemtuzumab unterscheidet der pU nicht nach Behandlungsphasen im 1. und 2. Jahr. Außerdem handelt es sich gemäß Fachinformation um eine zeitlich begrenzte Therapie.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ponesimod, IFN-β 1a, IFN-β 1b, Ocrelizumab und Fingolimod entsprechen den Fachinformationen [12,22,25-27].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Glatirameracetat, Alemtuzumab und Natalizumab richten sich nach der Daily Defined Dose (DDD) und gibt 365 DDD als Jahresverbrauch an. Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformationen [23,24,28] ergibt sich für Natalizumab ein höherer Verbrauch und für Glatirameracetat ein geringerer Verbrauch. Für Alemtuzumab liegt der vom pU angegebene Verbrauch zwischen dem anzusetzenden Verbrauch für das 1. Jahr bzw. das 2. Jahr.

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 Alemtuzumab berücksichtigt der pU beispielsweise nicht die Untersuchung auf latente Tuberkulose. Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Fingolimod vernachlässigt er u. a. die Überprüfung der Leberfunktion. Für Ocrelizumab, Alemtuzumab und Natalizumab berücksichtigt der pU nicht die Leistungen für die praxisklinische Betreuung.

Außerdem berücksichtigt der pU für Ocrelizumab keine Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon und einem Antihistaminikum. Für Letzteres ist der Fachinformation keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen [27].

Der pU berücksichtigt für Ocrelizumab, Alemtuzumab und Natalizumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

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

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

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN- β 1a sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt.

Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation ergibt sich für Glatirameracetat ein geringerer Verbrauch. Daher sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt. Für Alemtuzumab sind die Jahrestherapiekosten nicht plausibel. Hier ergibt sich unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation ein abweichender Verbrauch für das 1. und das 2. Jahr.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN- β 1b, Ocrelizumab, Fingolimod sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.

Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation ergibt sich für Natalizumab ein höherer Verbrauch. Daher sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt.

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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ponesimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ^b	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA umfasst eine angemessene (Vor-)Behandlung i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden</p> <p>IFN: Interferon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: 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 (Fragestellung 1)	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 für diese Fragestellung ist mit Unsicherheit behaftet und stellt eine Überschätzung dar.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	21 289 bis 22 909	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten insbesondere aufgrund der uneinheitlichen Definition der Krankheitsaktivität mit Unsicherheit versehen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 (Fragestellung 1)	22 995,00	0	0	22 995,00	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ponesimod sind plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN-β 1a sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packung gibt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Glatirameracetat sind aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs überschätzt. Für Alemtuzumab sind die Jahrestherapiekosten nicht plausibel. Hier ergibt sich unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation ein abweichender Verbrauch für das 1. und das 2. Jahr.
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	
Ocrelizumab		25 238,08	0	142,00	25 380,08	
Ponesimod	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	22 995,00	0	0	22 995,00	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN-β 1b, Ocrelizumab und Fingolimod sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Natalizumab sind aufgrund des zu gering angesetzten Verbrauchs unterschätzt.
Alemtuzumab		42 143,36	0	284,00	42 427,36	
Fingolimod		22 104,40	0	0	22 104,40	
Natalizumab		27 949,71	0	923,00	28 872,71	
<p>a. Angaben des pU DDD: Daily Defined Dose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>						

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. 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>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 [online]. 2021 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://dgn.org/leitlinien/>.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol 2018; 25(2): 215-237. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13536>.
5. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA et al. Practice guideline recommendations 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(17): 777-788. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>.
6. Janssen-Cilag. Berechnung der Verordnungen von MS-Therapien auf DDD-Basis in Deutschland im Zeitverlauf basierend auf Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). 2021.
7. sanofi-aventis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (AUBAGIO). Modul 4 A. Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose. Stand: 26.09.2013 [online]. 2013 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-397/2013-09-26_Modul4A_Teriflunomid.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid [online]. 2014 [Zugriff: 11.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.

9. European Medicines Agency. CHMP Assessment report AUBAGIO. 27 June 2013. EMA/529295/2013 [online]. 2013 [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
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. Olsson T, Boster A, Fernandez O et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(11): 1198-1208. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-307282>.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation Ponvory. Stand: Mai 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 10.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Bundesamt für Soziale Sicherung. Jahresausgleichbescheid 2019 - Risikogruppenanteile [online]. 2020 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile/20201116Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2019.xlsx.
14. sanofi-aventis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (AUBAGIO). Modul 3 A. Schubförmig-remitterende 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.
15. 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.
16. 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>.
17. 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.
18. Weih M, Rossnagel F, Dikow H et al. [Data on multiple sclerosis in Germany and their representation in the ambulatory registry NeuroTransData (NTD) network]. Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88(6): 379-385. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1130-6222>.
19. 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.

20. Flachenecker P, Eichstadt K, Berger K et al. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88(7): 436-450. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0985-4124>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
22. Biogen Netherlands. Fachinformation AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand September 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Biogen Netherlands. Fachinformation TYSABRI 300 mg. Stand: März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. 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/>.
25. Novartis Europharm. Fachinformation Extavia. Stand: Oktober 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 27.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Novartis Europharm. Fachinformation Gilenya 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Roche Registration. Fachinformation Ocrevus. Stand: April 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Sanofi, Belgium. Fachinformation LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2021]. 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin / 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 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.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, DBR / ISL e. V.	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
Anonym, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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